

**KEEFEKTIFAN PEMBERIAN CLOZAPIN DIBANDINGKAN
RISPERIDON TERHADAP PANSS DAN KADAR INTERLEUKIN-2
PADA PASIEN SKIZOFRENIA KRONIS EKSASERBASI AKUT**

TESIS

**Disusun Untuk memenuhi sebagian persyaratan
Mencapai Gelar Dokter Spesialis Program Studi Ilmu Kedokteran Jiwa**



Diajukan oleh:

Martha Dinar Alit

S571108013

Pembimbing :

Prof. Dr. H. Much. Syamsulhadi, dr., Sp.KJ (K)

Prof. Dr. H.M. Fanani, dr., Sp.KJ (K)

Adriesti Herdaetha, dr., Sp.KJ, M.H

Debree Septiawan, dr., SpKJ, M.Kes

**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS I PSIKIATRI
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS SEBELAS MARET
RUMAH SAKIT JIWA DAERAH ARIF ZAINUDIN
SURAKARTA**

2016

LEMBAR PENGESAHAN

Program Kegiatan : Tesis

Judul : Keefektifan Pemberian Clozapin Dibandingkan Risperidon
Terhadap PANSS dan Kadar Interleukin-2 Pada Pasien Skizofrenia Kronis
Eksaserbasi Akut

Diajukan oleh : Martha Dinar Alit

Tanggal :

Mengetahui/Mengesahkan:

Telah disetujui oleh Tim Penguji:

Penguji

Tanda Tangan Tanggal

Prof. DR. Dr. H. M. Syamsulhadi, SpKJ (K)

Dr. Nyoman Hanati, SpKJ (K)

DR. Dr. Elmeida Effendi, SpKJ (K)

.....
.....
.....

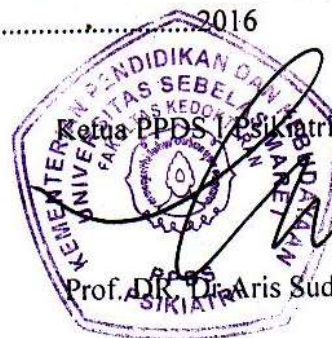
Telah diperiksa dan disetujui

Surakarta.....2016



Kepala Bagian Psikiatri FK UNS

Dr. Djoko Suwito, SpKJ



Ketua PPDS 1 Psikiatri FK UNS

Prof. DR. Dr. Aris Sudiyanto, SpKJ (K)

PERNYATAAN

Saya yang betanda tangan, di bawah ini :

Nama : Martha Dinar Alit

NIM : S571108013

Status : Peserta Pendidikan Dokter Spesialis I Psikiatri FK UNS

Menyatakan bahwa di dalam tesis yang berjudul “Keefektifan Pemberian Clozapin Dibandingkan Risperidon Terhadap PANSS dan Kadar Interleukin-2 Pada Pasien Skizofrenia Kronis Eksaserbasi Akut” ini tidak terdapat karya yang pernah diajukan untuk memperoleh gelar kesarjanaan di suatu Perguruan Tinggi dan juga tidak terdapat karya atau pendapat yang pernah ditulis atau diterbitkan oleh pihak lain kecuali yang disebutkan dalam daftar pustaka.

Pernyataan ini dibuat dengan penuh tanggung jawab dan saya bersedia menerima sanksi apabila di kemudian hari diketahui tidak benar.

Surakarta, 2016

Yang membuat pernyataan,

Martha Dinar Alit

KATA PENGANTAR

Puji syukur selalu dipanjatkan ke hadirat Allah SWT atas segala rahmat dan karuniaNya sehingga penyusunan proposal tesis ini dapat terwujud. Tesis ini dibuat untuk memenuhi salah satu syarat dalam kurikulum Program Pendidikan Dokter Spesialis Psikiatri di Fakultas Kedokteran Universitas Negeri Sebelas Maret Surakarta.

Pada kesempatan ini penyusun mengucapkan terima kasih yang sebesar-besarnya kepada yang kami hormati:

1. Prof.Dr. H. Aris Sudiyanto, dr. SpKJ(K), selaku Guru Besar serta Ketua Program Studi PPDS Psikiatri Fakultas Kedokteran Universitas Negeri Sebelas Maret/ RSUD Dr. Moewardi Surakarta yang telah memfasilitasi dan memberikan dukungan dalam penyusunan tesis ini.
2. Prof. Dr. H. Moh. Fanani, dr.SpKJ(K), selaku Guru Besar serta Pembimbing yang telah membimbing dan memberikan pengarahan dalam penyusunan tesis ini.
3. Prof. Dr. H. Muchamad Syamsulhadi, dr.SpKJ(K), selaku Guru Besar serta pembimbing yang telah membimbing dan memberikan pengarahan dalam penyusunan tesis ini.
4. H. Djoko Suwito, dr. SpKJ, selaku Kepala KSM Psikiatri Fakultas Kedokteran Universitas Sebelas Maret/RSUD Dr. Moewardi Surakarta yang telah memfasilitasi dan memberikan dukungan dalam penyusunan tesis ini.
5. Debree Septiawan, dr., SpKJ, M.Kes, selaku pembimbing akademik serta pembimbing atas bimbingan dan saran dalam perencanaan, pelaksanaan dan penyusunan tesis ini.
6. Adriesti Herdaetha, dr.SpKJ, M.H selaku pembimbing atas bimbingan dan saran penyusunan tesis ini.
7. Seluruh Staf Pengajar Psikiatri Fakultas Kedokteran Universitas Negeri Sebelas Maret/RSUD Dr.Moewardi Surakarta yang telah memberi dorongan, bimbingan dan bantuan dalam tesis ini:

- a. Hj. Mardiatmi Susilohati, dr. SpKJ(K)
 - b. H. Yusvick M. Hadin, dr.SpKJ
 - c. Hj. Makmuroch, Dra. MS
 - d. IGB. Indro Nugroho, dr. SpKJ, M.Kes
 - e. Dr. Gst. Ayu Maharatih, dr. SpKJ(K), M.Kes
 - f. H. Istar Yuliadi, dr. Msi, FIAS
 - g. Rohmaningtyas, dr. SpKJ, M.Kes
8. Segenap staf pengajar Rumah Sakit Jiwa Daerah Arif Zainudin Surakarta yang telah memberi dorongan, bimbingan dan bantuan dalam tesis ini:
- a. RH. Budhi Muljanto, dr. SpKJ
 - b. Abdurrahman Ama, dr. SpKJ
 - c. Setyowati Raharjo, dr. SpKJ,M.Kes
 - d. Wahyu Nur Ambarwati, dr. SpKJ
 - e. Maria Rini I, dr. SpKJ
 - f. Aliyah H, dr. SpKJ
 - g. Agung Priatmaja, dr. SpKJ, M.Kes
9. Seluruh Rekan Residen PPDS I Psikiatri Fakultas Kedokteran Universitas Negeri Sebelas Maret / RSUD Dr Moewardi Surakarta yang memberikan dukungan baik moril maupun materil kepada penyusun selama menjalani pendidikan.
10. Seluruh Petugas di Unit Rawat Inap RSJD Surakarta, yang telah membantu penulis saat melakukan studi ini.
11. Laboratorium PRODIA Surakarta dan PRODIA pusat Jakarta, bapak Sigit, bapak Anto,yang membantu dalam pengambilan darah subjek, bapak Agus yang telah membantu dalam pengetikan.
12. Ayahanda DR. Djumadi Purwo Atmodjo, SH. MM yang memberikan semangat, doa, dukungan material yang tak terhingga baik dalam menjalani pendidikan sampai tugas akhir sehingga penelitian ini bisa terlaksana.
13. Suami tersayang Abd Latif dan anak-anak tercinta Avicenna Waradhana Sakhiy dan Abdul Fattah Ghifari yang telah memberikan semangat, dorongan,

pengertian dan doa kepada penulis baik dalam menjalani pendidikan maupun dalam penelitian ini.

14. Semua pihak yang tidak dapat penulis sebutkan satu – persatu, yang telah membantu penulis baik dalam menjalani pendidikan maupun dalam penelitian ini.

Sangat disadari bahwa dalam tesis penelitian ini masih banyak terdapat kekurangan, untuk itu penyusun mohon maaf dan sangat mengharapkan saran serta kritik dalam rangka perbaikan tesis penelitian ini.

Surakarta,.....2016

Penyusun

Martha Dinar Alit

Martha Dinar Alit, S571108013. 2016. **KEEFEKTIFAN PEMBERIAN CLOZAPIN DIBANDINGKAN RISPERIDON TERHADAP PANSS DAN KADAR INTERLEUKIN-2 PADA PASIEN SKIZOFRENIA KRONIS EKSASERBASI AKUT**. Sebuah Studi Kuantitatif di RSJD dr. ARIF ZAINUDIN SURAKARTA. TESIS. Pembimbing I: Prof. Dr. H. Much. Syamsulhadi, dr., Sp.KJ (K) II: Prof. Dr. H.M. Fanani, dr., Sp.KJ (K) III: Adriesti Herdaetha, dr., Sp.KJ, M.H IV: Debree Septiawan, dr., SpKJ, M.Kes. Program Pendidikan Dokter Spesialis I Psikiatri Fakultas Kedokteran Universitas Sebelas Maret / Rumah Sakit Jiwa Daerah Arif Zainudin Surakarta

ABSTRAK

Latar Belakang: Skizofrenia adalah sebuah penyakit multifaktorial, dengan kontribusi dari faktor gen yang rentan, epigenetik dan lingkungan. Walaupun penyebab pasti dari skizofrenia masih belum diketahui, kemungkinan peran dari sistem imun pada patogenesis skizofrenia. Antipsikotik mungkin memiliki efek anti-inflamasi pada pengaktifan mikroglia. Dalam studi menunjukkan bahwa peradangan saraf, immunogenetik, gangguan neurodegeneratif, infeksi, genetik pada studi DNA pada pasien skizofrenia konsentrasi serum IL-2 meningkat . Dalam studi yang dilakukan Lin *et al.*, (2010), terdapat penurunan yang signifikan setelah diberikan terapi clozapin, olanzapin dan risperidon

Tujuan: Untuk mengetahui lebih dalam bagaimana keefektifan pemberian clozapin dibandingkan risperidon terhadap PANSS dan kadar IL-2 pada pasien skizofrenia kronis eksaserbasi akut.

Metode : Studi ini menggunakan rancangan *Randomized Controlled Trial group*, *Experimental pre-post test design*.

Hasil : Terdapat penurunan skor PANSS pada kelompok clozapin dan risperidon, tetapi perbaikan skor PANSS lebih besar pada kelompok clozapin dibandingkan risperidon, dimana yang paling menonjol pada perbaikan skor PANSS gejala negatif dan psikopatologi umum. Secara keseluruhan kadar IL-2 mengalami penurunan yang signifikan, meskipun hasil pada kelompok risperidon lebih baik dibandingkan kelompok clozapin.

Kesimpulan : Clozapin memiliki efektivitas yang lebih baik secara klinis sebagai terapi pada pasien skizofrenia.

Kata Kunci: Interleukin-2, Skizofrenia, PANSS

Martha Dinar Alit, S571108013. 2016. **Effectiveness of the Administration of Clozapine Compared Risperidone Against PANSS and the Levels of IL-2 in Patients with Acute Exacerbation of Chronic Schizophrenia.** A Quantitative Study on RSJD dr. ARIF Zainudin Surakarta. THESIS. Supervisor I: Prof. Dr. H. Much. Syamsulhadi, dr., Sp.KJ (K) II: Prof. Dr. H.M. Fanani, dr., Sp.KJ (K) III: Adriesti Herdaetha, dr., Sp.KJ, M.H IV: Debree Septiawan, dr., SpKJ, Kes. Medical Education Program Specialist I Psychiatry Faculty of Medicine, University of Sebelas Maret / Mental Hospital of Surakarta Zainudin Arif.

ABSTRACT

Background: Schizophrenia is a multifactorial disease, with the contribution of factors susceptible genes, epigenetic and environmental. Although the exact cause of schizophrenia is unknown, there is the possible role of the immune system in the pathogenesis of schizophrenia. Antipsychotics may have anti-inflammatory effects on the activation microglia. In study shows that nerve inflammation, immunogenetic, neurodegenerative disorders, infections, genetic DNA studies in schizophrenic patients serum concentrations of IL-2 increased. In a study by Lin et al., (2010), there is a significant decrease after therapy is given clozapine, olanzapine and risperidone

Objective: To find out more on how the effectiveness of the administration of clozapine compared risperidone against PANSS and the levels of IL-2 in patients with acute exacerbation of chronic schizophrenia.

Methods: The study designed Randomized Controlled Trial group, Experimental pre-post test design.

Results: There was a decrease in the PANSS score clozapine and risperidone groups, but improvement PANSS score was greater in the clozapine group compared risperidone, the most prominent on the improvement of the PANSS score of negative symptoms and general psychopathology. Overall levels of IL-2 experienced a significant decline, although the results in the risperidone group is better than clozapine group.

Conclusion: Clozapine has better effectiveness clinically in the treatment of patients with schizophrenia.

Keywords: Interleukin-2, Schizophrenia, PANSS

DAFTAR ISI

	Halaman
LEMBAR PENGESAHAN	ii
PERNYATAAN.....	iii
KATA PENGANTAR	iv
ABSTRAK	vii
DAFTAR ISI.....	ix
DAFTAR SINGKATAN	xi
DAFTAR GAMBAR	xiii
DAFTAR LAMPIRAN.....	xiv
BAB I PENDAHULUAN	1
A. Latar Belakang	11
B. Perumusan Masalah.....	11
C. Tujuan Penelitian.....	11
D. Manfaat Penelitian.....	11
E. Orisinalitas Penelitian	12
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	
A. Landasan Teori	15
1. Skizofrenia	15
2. Skizofrenia Resisten Obat	16
3. Sitokin	17
a. Definisi, sifat dan karakteristik sitokin.....	17
b. Mekanisme kerja sitokin	18
4. Interleukin	21
a. Definisi dan peran interleukin	21
b. Mekanisme Interleukin	21
c. Efek antipsikotik terhadap sitokin	27
5. Instrumen PANSS	28
6. Clozapin	29
a. Definisi	29

b. Dosis dan Penggunaan.....	30
c. Efek samping	32
7. Risperidon	34
a. Definisi	34
b. Dosis dan Penggunaan.....	35
c. Efek samping	36
B. Kerangka Pikir	37
C. Hipotesis.....	38
BAB III METODOLOGI PENELITIAN	
A. Jenis Penelitian.....	39
B. Lokasi dan Waktu Penelitian	39
C. Subjek Penelitian.....	39
D. Teknik Penetapan Sampel	40
E. Besar Sampel.....	41
F. Identifikasi Variabel.....	41
G. Definisi Operasional Variabel.....	42
H. Instrumen Penelitian.....	43
I. Interrater.....	43
J. Prosedur Penelitian.....	43
K. Alur Prosedur Penelitian	45
L. Teknik Analisa Data.....	46
BAB IV HASIL PENELITIAN.....	47
BAB V PEMBAHASAN	
A. Pembahasan.....	65
B. Keterbatasan.....	70
BAB VI SIMPULAN, IMPLIKASI DAN SARAN	
A. Simpulan	72
B. Implikasi.....	72
C. Saran.....	73
DAFTAR PUSTAKA.....	74
LAMPIRAN.....	82

DAFTAR SINGKATAN

BPRS	: <i>brief psychiatry rating scale</i>
CSF	: <i>colony stimulating factor</i>
CSS	: cairan serebrospinal
DSM-IV TR	: <i>diagnostic and statistical manual of mental disorders</i>
ECA	: <i>epidemiological catchment area</i>
ECT	: <i>electroconvulsive therapy</i>
GM-CSF	: <i>granulocyte macrophage stimulating factor</i>
G-CSF	: <i>granulocyte stimulating factor</i>
HVA	: <i>homovalinic acid</i>
IDO	: <i>indolamine 2,3-dioxygenase</i>
IL	: interleukin
IFN	: <i>interferon</i>
KAT	: <i>kynurenine aminotransferase</i>
MAP	: <i>macrophage activating factor</i>
M-CSF	: <i>macrophage stimulating factor</i>
NMDA	: <i>N-methyl-D-aspartate</i>
NSRS	: <i>the negative symptom scale</i>
NK	: <i>natural killer</i>
PANSS	: <i>the positive and negative symptom scale</i>
PDSKJI	: perhimpunan dokter spesialis kedokteran jiwa Indonesia
PHA	: <i>phytohemagglutinin</i>
PPDGJ III	: pedoman penggolongan diagnosis gangguan jiwa di Indonesia III
RNA	: <i>ribonucleic acid</i>
RSJD	: rumah sakit jiwa daerah
SANS	: <i>scale for assessment of negative symptom</i>
SNP	: <i>single nucleotide polymorphism</i>
TDO	: <i>tryptophan 2,3,-dioxygenase</i>
TCGF	: <i>T cell growth factor</i>
Th	: <i>T helper</i>

5-HIAA : *5-hydroksiindolasetic acid*
5-HT3 : *5-hidroksitriptamin3*
5-HT4 : *5-hidroksitriptamin4*

DAFTAR GAMBAR

Gambar 1	Stres Psikologis dan Fisik dalam mengaktivasi Interleukin	20
Gambar 2	<i>The Pathway of Kynurenine and Pro Inflammatory Cytokines ..</i>	22
Gambar 3	Peran Sitokin dalam Peradangan Saraf dan Neurogenesis pada Skizofrenia	23
Gambar 4	Hipotesis Mikroglia pada Skizofrenia	24
Gambar 5	Pengaruh sitokin Th1-Th2 timbal balik yang dihasilkan oleh sel glial dan limfosit T	26
Gambar 6	Alur Penelitian	45
Gambar 7	Perbandingan Umur Pasien, Usia Awal Sakit, Lama Sakit, Merokok, dan <i>Relaps</i>	53
Gambar 8	Perbandingan Skor PANSS <i>pre</i> dan <i>post</i> terapi clozapin dan risperidon	57
Gambar 9	Skor PANSS <i>pre</i> dan <i>post</i> terapi clozapin dan risperidon	59
Gambar 10	Kadar IL-2 <i>pre</i> dan <i>post</i> terapi clozapin dan risperidon	59

DAFTAR LAMPIRAN

LAMPIRAN 1 LEMBAR PENJELASAN TENTANG PENELITIAN	82
LAMPIRAN 2 FORMULIR PERSETUJUAN PESERTA PENELITIAN.....	83
LAMPIRAN 3 FORMULIR PENGISIAN DATA PESERTA PENELITIAN	84
LAMPIRAN 4 <i>INTERRATER</i> PANSS	85
LAMPIRAN 5 PANSS VERSI BAHASA INDONESIA.....	86
LAMPIRAN 6 <i>ETHICAL CLEARANCE</i>	91
LAMPIRAN 7 LEMBAR PERMINTAAN PUASA.....	92
LAMPIRAN 8 LEMBAR PERMINTAAN PEMERIKSAAN DARAH	93
LAMPIRAN 9 STATISTIK.....	94

DAFTAR TABEL

Tabel 1	Sebaran Demografi subjek	48
Tabel 2	Deskripsi Variabel.....	49
Tabel 3	Sebaran Frekuensi Demografi Subjek Menurut Terapi.....	50
Tabel 4	Hasil Uji Beda rata-rata pada Umur, Usia Awal Sakit, Lama Sakit, Merokok dan <i>Relaps</i>	54
Tabel 5	Hasil Uji Normalitas Penurunan IL.....	55
Tabel 6	Hasil Uji Normalitas Skor PANSS (N,P,G,S)	55
Tabel 7	Hasil Uji Beda Skor PANSS (P,N,G,S) pada Kelompok Terapi Clozapin dan Risperidon	58
Tabel 8	Hasil Uji Beda Rata-Rata pada Kadar IL-2.....	60
Tabel 9	Penurunan Kadar IL-2 pada Subjek Skizofrenia pada terapi clozapin dan risperidon	61
Tabel 10.	Hasil Korelasi Penurunan Kadar IL-2 dengan Penurunan Skor PANSS	62
Tabel 11.	Hasil Full Model Analisis Regresi Linier Berganda Faktor-faktor yang Mempengaruhi Penurunan IL-2.....	62
Tabel 12.	Hasil Analisis Regresi Linier Berganda pada Penurunan IL-2	63

BAB I

PENDAHULUAN

A. Latar Belakang Masalah

Hampir 1% dari populasi penduduk dunia mengalami gangguan psikotik yang berupa skizofrenia (Kirkpatrick & Tek, 2005). Onset penyakit ini umumnya pada masa remaja akhir atau dewasa awal. Gejalanya berupa gejala positif (halusinasi, delusi, paranoid), gejala negatif (penarikan sosial, apatis, anhedonia, alogia dan perseverasi perilaku), dan gejala gangguan kognitif (Meyer *et al.*, 2011). Angka kejadian skizofrenia di Amerika Serikat sebesar 7,2 per 1000 orang, atau sekitar 1,1% dari penduduk Amerika Serikat (Mercer, 2013). Di Indonesia angka kejadian skizofrenia mencapai 1,7 per 1000 penduduk Indonesia atau sekitar 400.000 orang (Depkes, 2014).

Skizofrenia juga memiliki sifat menurunkan ke generasi berikutnya yang diperkirakan mencapai 80%. Untuk mengganggu kehidupan pasien dan keluarga pasien, skizofrenia memberikan kerugian yang besar dalam kehidupan bermasyarakat dalam hal kehilangan produktivitas dan pengeluaran biaya pengobatan yang cukup besar (Monji *et al.*, 2009; Paul-Samjedny *et al.*, 2013). Walaupun antipsikotik baru telah dikembangkan, gejala kognitif dan negatif skizofrenia masih tidak berespon terhadap farmakoterapi. Tingginya gangguan sosial dan perburukan kronik menunjukkan bahwa skizofrenia memiliki karakteristik neurodegeneratif (Na *et al.*, 2014).

Pendapat lain menyatakan bahwa skizofrenia merupakan penyakit yang ditandai dengan gangguan pola pikir, halusinasi, dan berkurangnya kemampuan untuk merasakan emosi normal. Skizofrenia telah lama dikaitkan dengan imunitas, lingkungan dan faktor hereditas. Aktivasi respon sistem inflamasi pada pasien skizofrenia menjelaskan kenapa banyak pasien skizofrenia mengalami penyakit autoimun (Reale *et al.*, 2011; Siever & Kenneth, 2012).

Dari beberapa penelitian yang telah dilakukan, telah ditemukan beberapa teori mengenai pathogenesis penyakit skizofrenia, salah satu

diantaranya yaitu keterlibatan sistem imun. Diperkirakan sistem neural, endokrin, dan imun saling mempengaruhi melalui aktivitas sitokin, hormon, dan neurotransmitter. Aktivasi sistem imun menyebabkan perubahan perilaku, neuroendokrin, dan neuropatologi di sistem saraf pusat. Perubahan ini terjadi akibat interaksi sitokin dengan reseptornya di neuron dan sel glial otak (Ajami *et al.*, 2014).

Skizofrenia merupakan penyakit kompleks yang melibatkan beberapa gen dari ringan sampai sedang, dan mempunyai faktor risiko nongenetik seperti faktor lingkungan dan psikologis, adapun faktor risiko genetik dari skizofrenia adalah sitokin, regulator reaksi inflamasi dan perkembangan otak. Sebuah penelitian tentang hubungan polimorfisme gen sitokin dengan skizofrenia, menghasilkan bahwa ada hubungan antara interaksi gen dengan penyebab penyakit skizofrenia. Hubungan signifikan dari *single nucleotide polymorphism* (SNP) pada gen sitokin pro-inflamasi antara lain adalah IL1 α , IL6, TNF α dan IFN γ dengan skizofrenia, namun pada salah satu gen sitokin anti-inflamasi yaitu IL4, IL10 dan TGF β 1 tidak ada hubungan dengan skizofrenia (Srinivas *et al.*, 2014).

Skizofrenia adalah sebuah penyakit multifaktorial, dengan kontribusi dari faktor gen yang rentan, epigenetik dan lingkungan. Walaupun penyebab pasti dari skizofrenia masih belum diketahui, kemungkinan peran dari sistem imun pada patogenesis skizofrenia telah diindikasikan (Paul-Samjedny *et al.*, 2013). Walaupun masih banyak faktor etiologi yang perlu diuraikan, interaksi antara kerentanan genetik dan stresor lingkungan pada tahap awal hidup penting dalam perkembangan skizofrenia. Bersamaan dengan faktor genetik dan neurodegeneratif, inflamasi juga telah dianggap sebagai sebuah faktor kausatif mayor dan/atau memediasi skizofrenia (Na *et al.*, 2014). Penanda inflamatori seperti sitokin pro-inflamatori merupakan faktor etiologi yang diketahui pada gangguan psikiatri, termasuk skizofrenia. Inflamasi pada SSP sangat berkaitan dengan degenerasi saraf. Sebagai tambahan pada sitokin pro-inflamatori, mikroglia juga memainkan peranan penting terhadap proses inflamatori pada SSP. Aktivitas tidak terkontrol dari sitokin pro-inflamatori

dan mikroglia dapat menginduksi skizofrenia bersamaan dengan kerentanan genetik dan neurotransmitter glutamatergik (Na *et al.*, 2014).

Telah terbukti bahwa ada keterlibatan sitokin dalam pathogenesis skizofrenia, diantaranya yaitu IL-1 β , IL-6, IL-8, dan TNF- α . Sitokin proinflamasi seperti IL-1 β , IL-6, dan TNF- α telah diketahui berperan dalam memodulasi berbagai fungsi otak. Hasil temuan para peneliti menyatakan terdapat peningkatan sinyal pro inflamasi perifer maupun sentral yang mempengaruhi afek, emosi dan fungsi sosial. Sitokin-sitokin tersebut juga berperan dalam mempengaruhi timbulnya gejala pada skizofrenia. Namun, di antara sitokin-sitokin tersebut diduga IL-6 yang lebih menonjol, dikarenakan hampir sebagian besar kasus yang diteliti menunjukkan peningkatan kadar IL-6, sedangkan untuk kadar TNF- α masih tidak konsisten antar kasus (Meyer *et al.*, 2011).

Beberapa hipotesis (genetik, perkembangan saraf, neurotransmitter, neuroimunologi) telah ditunjukkan untuk menjelaskan etiopatogenesis dari skizofrenia (Paul-Samojedny *et al.*, 2013). Dalam beberapa tahun terakhir, perubahan imunologi pada pasien yang mengalami gangguan psikiatri telah menjadi subjek dari beberapa penelitian. Perubahan kadar sitokin menunjukkan sebuah penemuan yang konsisten dari beberapa studi yang fokus terhadap keterlibatan sistem imun pada etiologi skizofrenia. Penemuan yang paling konsisten adalah ditemukannya penurunan kadar sitokin sel T IL-2, begitu juga dengan kenaikan kadar reseptor IL-2 terlarut dalam sebuah pemeriksaan darah lengkap dari sampel pasien skizofrenia setelah stimulasi dengan *phytohemagglutinin* (PHA). Hasil-hasil ini menyerupai beberapa penemuan pada penyakit autoimun seperti *rheumatoid arthritis* atau *multiple sclerosis* dan oleh karena itu mendukung hipotesis bahwa faktor imunologis berperan dalam patogenesis skizofrenia (Rudolf *et al.*, 2002; Monji *et al.*, 2009).

Ganguli *et al.*, (1995) dalam penelitiannya menemukan penurunan produksi IL-2 yang signifikan pada pasien skizofrenia. Selain itu, ditemukan pula korelasi positif antara produksi IL-2 dengan onset usia, dimana rendahnya produksi IL-2 pada onset usia muda mengindikasikan bahwa kadar IL-2

sebagai tanda (marker) terkait subtype atau tingkat keparahan skizofrenia. Temuan yang lain menunjukkan hasil yang sama dimana kadar IL-2 pada pasien skizofrenia lebih rendah dibandingkan bukan pasien, namun demikian tidak ditemukan pengaruh signifikan terkait dengan onset usia (Arolt *et al.*, 2000). Kim *et al.*, (2000) melakukan penelitian dengan mengukur tingkat plasma IL-2 dalam darah pasien skizofrenia. Temuan penelitian tersebut menunjukkan kadar plasma IL-2 pada pasien skizofrenia dibandingkan dengan kontrol. Selain itu, ditemukan pula korelasi positif kadar plasma IL-2 dengan gejala positif pada penderita skizofrenia. Dalam penelitian yang lain, Kim *et al.*, (1998) menemukan penurunan produksi IL-2 pada penderita skizofrenia. Dengan demikian, berdasarkan temuan penelitian-penelitian sebelumnya menunjukkan adanya penurunan produksi IL-2 dan peningkatan kadar reseptor IL-2 pada penderita skizofrenia, yang mana dapat dikatakan bahwa IL-2 (penurunan produksi dan kadar plasma dalam darah) menjadi tanda (marker) bagi penderita skizofrenia.

Sejumlah perangkat dikembangkan untuk mengukur dan menimbang perbedaan besarnya gejala, seperti *the Scale for the Assessment of Negative Symptoms* dan *the Scale for the Assessment of Positive Symptoms*. *The Scale for the Assessment of Negative* dan *the Scale for the Assessment of Positive Symptoms* dapat terbatas dalam potensinya mengidentifikasi gejala positif dan negatif lainnya karena seleksi utama dari besarnya gejala. *The Positive and Negative Syndrome Scale* (PANSS) menyediakan sebuah penilaian lebih lanjut dari fenomenologi skizofrenia. Derajat penyakit dan waktu kejadian dari respons klinis terhadap obat-obatan pada skizofrenia biasanya diukur menggunakan PANSS, sebuah sistem penilaian berdasarkan pada 30 hal, dengan total skor berkisar dari 30 sampai 210 (Huang *et al.*, 2011).

Obat-obat antipsikotik dipertimbangkan sebagai *first-line therapy* pada skizofrenia. Obat antipsikotik digunakan untuk mengatasi halusinasi, waham ataupun gangguan pikir yang berhubungan dengan penyakit. Meskipun obat antipsikotika merupakan pilihan utama dalam mengobati pasien skizofrenia, tetapi hanya 50% pasien yang mendapat sedikit keuntungan dari terapi obat

antipsikotik generasi pertama. Lebih lanjut, pasien skizofrenia yang pada awalnya berespon dengan obat antipsikotik generasi pertama pada fase akut, 78% mengalami kekambuhan selama 2 sampai 12 tahun pemantauan walaupun tetap menerima obat yang sama. Respon yang lebih baik diperoleh dari obat antipsikotik generasi kedua. Diantara obat antipsikotik generasi kedua, clozapin adalah obat terbaik untuk pasien skizofrenia yang resisten pengobatan dengan angka respon sekitar 50% (Chanpattana, 2007).

Pasien dengan skizofrenia memiliki gangguan neurokognitif yang sangat luas, termasuk di dalamnya adalah gangguan perhatian, fungsi eksekutif, daya ingat, kecepatan untuk memproses informasi dan kognisi sosial. Gangguan ini digunakan sebagai determinan utama untuk menilai perkembangan penyakit skizofrenia (Buchanan, 2010). Pemberian clozapin secara umum mampu meningkatkan perhatian dan kemampuan verbal. Ada studi lain yang menyatakan kalau clozapin meningkatkan beberapa fungsi eksekutif. Akan tetapi, efek clozapin pada memori kerja dan memori spasial masih belum bisa disimpulkan (Bilder *et al.*, 2002; cit. Jones *et al.*, 2010).

Temuan dari studi bahwa risperidon dan haloperidol dapat mengurangi peningkatan serum IL-2 pada skizofrenia, dengan tidak ada perbedaan yang signifikan antara kedua obat ini. Tampaknya bahwa pengobatan neuroleptik mungkin membantu untuk menormalkan tingkat serum IL-2. Hasil pengobatan haloperidol yang kompatibel dengan studi lain yang menunjukkan bahwa konsentrasi plasma IL-2 dan *homovanillic acid* (HVA) secara signifikan menurunkan setelah 8 minggu pengobatan dengan haloperidol. Namun, hasil pengobatan risperidon tidak sesuai dengan penelitian yang lebih baru, yang menunjukkan bahwa konsentrasi plasma IL-2 tidak berbeda secara signifikan sebelum dan setelah pengobatan dengan risperidon selama 4 minggu. Ada beberapa bukti bahwa obat antipsikotik mungkin memiliki efek immunosupresif. Dalam studi *in vitro* menunjukkan bahwa obat antipsikotik termasuk klorpromazin, haloperidol, dan clozapin secara signifikan menekan mitogen-diinduksi limfosit proliferasi dan produksi IL-2, IL-4, dan IFN- γ . Efek ini mungkin dimediasi melalui penghambatan produksi IL-2 oleh diaktifkan T

lymphocytes. Baru-baru ini, haloperidol dan clozapin yang terbukti menghasilkan efek penekan yang sama pada sekresi sitokin, termasuk IL-2 in vitro Percobaan dengan limfosit dari subjek normal dan 44 pasien skizofrenia (Zhang *et al.*, 2003).

Mekanisme antipsikotik dan konsentrasi serum IL-2 skizofrenia masih belum diketahui. Meskipun menurun konsentrasi serum IL-2 pada skizofrenia oleh efek penekan langsung obat antipsikotik, mungkin ada kemungkinan lain yaitu, bahwa konsentrasi serum IL-2 menurun yang dimediasi oleh peningkatan gejala skizofrenia. Ditemukan adanya korelasi yang signifikan antara tingkat pengurangan PANSS total skor dan perubahan konsentrasi IL-2 sebelum dan setelah pengobatan. IL-2 merangsang pelepasan dopamin di striatal dari sel tikus, serta peningkatan *turnover* dopamin di *prefrontal cortex*. Berbagai manifestasi kejiwaan termasuk delusi, delirium, paranoia, halusinasi, dan kelesuan telah diamati pada pasien yang menerima IL-2 *immunotherapeutically* (Zhang *et al.*, 2003).

Pada penatalaksanaan terapi biologis dengan obat, yaitu terapi dengan penggunaan obat antipsikosis dapat meredakan gejala-gejala skizofrenia. Obat yang digunakan bisa antipsikotik generasi pertama maupun generasi kedua. Obat ini disebut obat penenang utama karena obat tersebut dapat menimbulkan rasa kantuk dan kelesuan, tetapi tidak mengakibatkan tidur yang lelap, sekalipun dalam dosis yang sangat tinggi (orang tersebut dapat dengan mudah terbangun). Obat ini cukup tepat bagi penderita skizofrenia yang tampaknya tidak dapat menyaring stimulus yang tidak relevan (Durand & Barlow, 2007).

Clozapin antipsikotik yang memiliki efek sedatif yang tinggi tepat untuk pasien yang akut. Pada periode agitasi, terlihat sulit tidur, gejala berfluktuasi dengan cepat sehingga orang dengan skizofrenia sangat menderita dengan gejala yang ada. Selain itu, agitasi merupakan gejala yang menakutkan karena sering menjadi tindakan kekerasan dan destruktif, yang sering menjadi korban kekerasan adalah keluarga, petugas medik, atau orang dengan skizofrenia lainnya. Oleh karena itu intervensi cepat sangat diperlukan (Morh *et al.*, 2005).

Yildiz *et al* (2003) Agitasi akut dapat dipresipitasi oleh berbagai faktor, baik psikiatrik maupun nonpsikiatrik. Misalnya agitasi dapat disebabkan oleh kondisi medis umum atau gangguan sistem saraf pusat. Hal ini hendaklah menjadi salah satu pertimbangan dalam pemilihan terapi. Sebaiknya dihindari menggunakan terapi yang menyebabkan sedasi yang berlebihan karena dapat mengganggu penegakan diagnosis, terapi yang tepat dengan awitan kerja yang cepat sangat diperlukan untuk mengurangi penderitaan orang dengan skizofrenia. Sesuai dengan pendapat diatas bahwa terapi dengan risperidon cukup efektif untuk menurunkan agitasi, walaupun efek ekstrapiramidal sindrom lebih besar dibandingkan clozapin yang mempunyai efek sedatif yang tinggi.

Pemberian psikofarmaka pada pasien skizofrenia dapat segera diberikan begitu diagnosis ditegakkan untuk mengontrol gejala-gejala pasien. Psikofarmaka untuk skizofrenia dibagi menjadi antipsikotik generasi I (tipikal) dan antipsikotik generasi II (atipikal). Antipsikotik generasi I dapat diberikan untuk mengontrol gejala positif, sedangkan generasi II dapat mengatasi gejala positif maupun negatif. Saat ini, obat lini pertama yang disarankan adalah antipsikotik generasi II (Rosani dan Diatri, 2014).

Antipsikotik generasi II sering disebut sebagai serotonin dopamin antagonis (SDA) atau anti psikotik atipikal. Bekerja melalui interaksi serotonin dan dopamin pada ke empat jalur dopamin di otak yang menyebabkan rendahnya efek samping ekstrapiramidal dan sangat efektif mengatasi gejala negatif. Obat yang tersedia untuk golongan ini adalah clozapin, olanzapin, quetiapin dan rispendon (Luana, 2007).

Kim *et al* (1999) membuktikan bahwa ada korelasi signifikan antara IL-2 dan HVA dan antara IL-2 dan skala untuk gejala positif. Penelitian ini menunjukkan korelasi negatif yang signifikan antara pengurangan PANSS *subscore* positif dan konsentrasi awal serum IL-2. Semua temuan ini menunjukkan bahwa IL-2 dapat berkontribusi pada patofisiologi skizofrenia, terutama ke gejala positif. Hasil Penelitian ini menunjukkan bahwa baik risperidon dan haloperidol menghasilkan efek dalam pengurangan gejala

positif, yang mungkin dikaitkan dengan efek obat pada konsentrasi serum IL-2 yang sama. Ada pendapat yang berbeda bahwa pasien skizofrenia antara konsentrasi IL-2 dan gejala positif pada awal bertentangan dengan Kim *et al.* Kemungkinan alasan untuk perbedaan ini terkait dengan status klinis pasien, minum obat teratur minimal 6 bulan, terlambat/tidak minum obat selama 2 minggu, durasi penyakitnya dan usia. Namun, pemahaman lebih lanjut dari interaksi antara gejala positif, sistem dopaminergik, dan perubahan konsentrasi IL-2 pada skizofrenia harus dipertimbangkan bahwa kemungkinan ada *epiphenomenon*-yaitu, sitokin dapat meningkatkan respon terhadap agitasi bukan menanggapi gejala psikotik (Zhang *et al.*, 2003).

Antipsikotik atipikal menjadi obat standar untuk pengobatan skizofrenia karena obat tersebut kurang efek samping dan lebih efektif untuk gejala negatif pada pasien skizofrenia. Beberapa laporan telah menyarankan kemungkinan antipsikotik atipikal memiliki sifat farmakologi yang bisa menghasilkan neurotropik, neurogenetik. Khusus atipikal antipsikotik seperti olanzapin dan risperidon telah dilaporkan mampu menurunkan gejala skizofrenia selama dilakukan studi ini, penurunan kadar serum sitokin seperti IL-2, IL-6 dan TNF- α . Miyaoka *et al.*, menggunakan skala sindrom positif dan negatif, menunjukkan signifikan secara statistik dan perbaikan klinis yang kuat dengan antiinflamasi sebagai terapi tambahan antipsikotik untuk skizofrenia. Dengan demikian bahwa antipsikotik mungkin memiliki efek anti-inflamasi pada pengaktifan mikroglia. Dalam studi menunjukkan bahwa peradangan saraf, immunogenetik, gangguan neurodegeneratif, infeksi, genetik pada studi DNA pada pasien skizofrenia konsentrasi serum IL-2 meningkat (Monji, 2009).

Rapaport *et al* (1994) telah melaporkan bahwa pasien skizofrenia ras *Caucasian* dan kontrol secara signifikan memiliki tingkat serum IL-2R lebih tinggi dari pasien di Korea. Hipotesis bahwa perbedaan ini mencerminkan beberapa jenis perbedaan dasar dalam parameter kekebalan antara ras kelompok, seperti yang biasa terlihat pada frekuensi *human leukocyte antigen* (HLA). Oleh karena itu Kim *et al.*, menyarankan perlu studi heterogenitas ras dalam sistem imun pada gangguan psikiatri (Kim, 1995).

Ada bukti yang menunjukkan bahwa beberapa pasien dengan skizofrenia telah meningkat penanda pro-inflamasi dalam serum mereka, dengan hipotesis bahwa tingkat serum larut interleukin-2 reseptor (sIL-2r) dapat berfungsi sebagai biomarker untuk pasien dengan skizofrenia. Serum sIL-2 yang serial dari 59 subjek dengan skizofrenia yang remisi dan 57 subjek kontrol. Serum sIL-2r secara konsisten meningkat pada pasien dengan skizofrenia jika dibandingkan dengan kontrol. Tingkat Serum sIL-2r dikaitkan dengan peningkatan skala PANSS, hasil ini menunjukkan bahwa pasien dengan skizofrenia memiliki penanda kekebalan/ biomarker dari waktu ke waktu dan berhubungan dengan peningkatan tingkat psikopatologi (Bresee, Rapaport, 2009).

Telah dilaporkan bahwa interleukin (IL) terlibat dalam patogenesis skizofrenia, oleh karena itu meneliti hubungan antara interleukin, neurotransmitter, dan psikopatologi pada skizofrenia. Interleukin -1 β , IL-2, IL-6, *homovanillic acid* (HVA), dan asam 5-hidroksi (5-HIAA) diukur di plasma pasien skizofrenia laki-laki yang bebas neuroleptik dibandingkan dengan kontrol laki-laki yang sehat seusianya (n = 25 masing-masing).

Psikopatologi pasien dinilai dengan skala untuk pengkajian gejala positif dan negatif (SAPS, SANS). Perubahan IL-2 dan HVA signifikan berkorelasi dengan HVA dan SAPS, dengan hasil ini bahwa sitokin dapat memodulasi metabolisme dopaminergik dan simptomatologinya skizofrenia pada pasien skizofrenia (Kim *et al.*, 1999).

Pasien skizofrenia sering berkomorbid dengan gangguan medis umum, salah satu contohnya adalah epilepsi. Diagnosis epilepsi ditegakkan atas dasar adanya bangkitan epilepsi berulang (minimum 2 kali) tanpa provokasi, dengan atau tanpa adanya gambaran epileptiform pada EEG. Diagnosis epilepsi didasarkan pada gejala klinis. Meskipun EEG sering digunakan sebagai konfirmasi, tetapi 20% pasien dengan epilepsi ditemukan dengan EEG normal, dan 2% pasien tanpa epilepsi memiliki bentuk spike dan wave (Stuart, Robert, 2008). Psikotik tahap iktal khas timbul pada status epileptikus non konvulsif. Perubahan perilaku pada psikotik tahap iktal hampir selalu paroksismal dan

menjadi gejala puncak kejang. Psikotik tahap iktal terjadi selama status epileptikus non konvulsif, yaitu suatu kondisi di mana aktivitas epileptik memanjang, tanpa kejang, dapat menyebabkan perubahan status mental menjadi tahap psikotik dengan adanya halusinasi dan delusi, gangguan kognitif (gangguan perhatian, kesulitan dalam melakukan perintah motorik kompleks, gangguan berbicara), dan perilaku *bizarre* (Mase, 2007). Dengan pemberian clozapin dapat menurunkan ambang kejang sehingga gejala yang terjadi malah akan semakin memburuk atau tidak ada perbaikan setelah diberikan terapi clozapin, bukan karena kurang dosisnya, tetapi karena berkomorbid dengan bangkitan kejang yang timbul karena pemberian terapi, sama seperti studi yang dikemukakan oleh (Taylor *et al.*, 2009).

Berdasarkan uraian latar belakang di atas, terdapat beberapa bukti yang mendukung perubahan kadar sitokin pada pasien skizofrenia dengan terapi clozapin dan risperidon, namun masih terdapat banyak pendapat yang bertentangan. Penelitian sebelumnya melaporkan bahwa sitokin pro-inflamasi IL-2 dan IFN- γ penambah aktivitas *indoleamin 2,3-dioksigenase* (IDO) (Grohmann *et al.*, 2003). Peningkatan IDO memfasilitasi produksi asam *kynurenic*, sitokin proinflamasi mungkin terlibat dalam gejala skizofrenia akut (Kim *et al.*, 2009). Secara umum bahwa antara 10 dan 60% pasien skizofrenia merespon secara buruk atau sebagian pengobatan dengan antipsikotik, bahkan jika menggunakan antipsikotik atipikal. Identifikasi awal pasien resisten pengobatan/*treatment-resistant schizophrenia (TRS)* sangat penting sehingga pengobatan spesifik pasien ini dapat dimulai lebih awal dan perkembangan perburukan klinis dapat dikurangi. Lini pertama terapi pada pasien skizofrenia adalah antipsikotik atipikal seperti clozapin dan risperidon, dimana clozapin yang memiliki efek sedatif tinggi, tidak ada efek ekstrapiramidal sindrom akan tetapi bisa menyebabkan agranulositosis dan risiko kardiovaskuler tinggi, sedangkan risperidon efek sedatifnya yang rendah, ada efek samping ekstrapiramidal sindrom dan tidak menyebabkan agranulositosis serta risiko kardiovaskuler yang rendah sehingga alasan ini yang dipilih bukan antipsikotik yang lain, oleh karena itu penulis tertarik untuk melakukan studi mengenai

keterlibatan sitokin dengan pengobatan antipsikotik clozapin dan risperidon pada pasien skizofrenia kronis eksaserbasi akut.

B. Rumusan Masalah

Apakah ada keefektifan pemberian clozapin dibandingkan risperidon terhadap PANSS dan kadar IL-2 pada pasien skizofrenia kronis eksaserbasi akut?

C. Tujuan Penelitian

Untuk mengetahui lebih dalam bagaimana keefektifan pemberian clozapin dibandingkan risperidon terhadap PANSS dan kadar IL-2 pada pasien skizofrenia kronis eksaserbasi akut.

D. Manfaat Penelitian

1. Aspek Teoritik

Bukti ilmiah bahwa ada keefektifan pemberian clozapin dibandingkan risperidon terhadap PANSS dan kadar IL-2 pada pasien skizofrenia kronis eksaserbasi akut.

2. Aspek Aplikatif

Dapat dipergunakan untuk evaluasi dan bahan pertimbangan penatalaksanaan pada pasien skizofrenia, serta sebagai acuan untuk penelitian selanjutnya.

E. Keaslian Penelitian

No	Peneliti, tahun	Judul	Desain	Jumlah Sampel	Hasil	Perbedaan dengan penelitian yang akan dilakukan
1.	Tourjman <i>et al.</i> , 2012	<i>In vivo immunomodulatory effects of antipsychotics on inflammatory mediators : A review.</i>	<i>Asystematic review</i>	39 studies	Data dari 2 studi bahwa pada skizofrenia ada peningkatan IL-2 dibandingkan control yang sehat dan dengan terapi antipsikotik ada penurunan IL-2, ada hubungan antara negative dan positive symptom dengan IL-2, dan ada penurunan IL-2 dengan penurunan gejala positif pada PANSS	Penelitian ini bersifat meta analisis melalui review hasil-hasil penelitian sebelumnya.
2.	Erbagci <i>et al.</i> , 2001	<i>Serum IL-1 b , sIL-2R, IL-6, IL-8 and TNF-a in schizophrenic patients, relation with symptomatology and responsiveness to risperidone treatment</i>	Desain eksperimental	34 pasien skizofrenia , 15 laki-laki dan 19 perempuan	Tidak ada perbedaan signifikan antara kontrol dengan pasien schizoprenia terkait konsentrasi serum IL-1 b, sIL-2R, IL-6, IL-8 dan TNF-a berdasarkan usia, gender, indeks massa tubuh, dan kebiasaan merokok.	Merupakan penelitian eksperimental melibatkan pasien skizofrenia dan dibandingkan dengan kontrol (individu sehat). Tidak spesifik pada konsentrasi serum IL-2 namun menggunakan indikator-indikator lain.

3.	Arolt <i>et al.</i> , 2000	<i>Decreased in vitro production of interferon-gamma and interleukin-2 in whole blood of patients with schizophrenia during treatment</i>	Desain eksperimental	29 pasien skizofrenia , 17 laki-laki dan 12 perempuan	Produksi IFN- γ dan IL-2 ditemukan signifikan lebih rendah dibanding dengan kontrol, juga produksi sitokin berkorelasi signifikan dengan kontrol.	Merupakan penelitian eksperimental melibatkan pasien skizofrenia dan dibandingkan dengan kontrol (individu sehat)
4.	Manshur <i>et al.</i> , 2012	<i>Cytokines in schizophrenia : Possible role of anti-inflammatory medications in clinical and preclinical stages</i>	Review	Jurnal-jurnal penelitian tentang epidemiologi, fenomenologi, kognisi, genetik dan data <i>neuroimaging</i>	Aktivasi inflamatori abnormal ditunjukkan pada pasien skizofrenia. Peningkatan atau ketidakseimbangan sitokin sebelum lahir atau semasa anak-anak dapat menyebabkan <i>neurodevelopment</i> dan mengarah pada kemungkinan skizofrenia.	Penelitian ini bersifat meta analisis melalui review hasil-hasil penelitian sebelumnya.
5.	Beumer <i>et al.</i> , 2012	<i>Increased level of serum cytokines, chemokines and adipokines in patients with schizophrenia is associated with disease and metabolic syndrome</i>	Desain eksperimental	98 Pasien skizofreni, 74 laki-laki dan 24 perempuan	Semua penyusun kekebalan tubuh kecuali PAI-1 dan OPG terjadi peningkatan pada pasien skizofrenia. Peningkatan ini berhubungan signifikan dengan gender.	Merupakan penelitian eksperimental melibatkan pasien skizofrenia dan dibandingkan dengan kontrol (individu sehat). Tidak spesifik pada konsentrasi serum IL-2 namun menggunakan indikator-indikator lain

6.	Ganguli <i>et al.</i> , 1995	<i>Mitogen-Stimulated Interleukin-2 Production in Never Medicated, First-Episode Schizophrenic Patients The Influence of Age at Onset and Negative Symptoms</i>	RCT	33 Pasien skizofrenia dan 33 kontrol (orang sehat)	Terdapat korelasi positif antara produksi IL-2 dengan onset usia, dimana rendahnya produksi IL-2 pada onset usia muda, mengindikasikan bahwa IL-2 sebagai marker tingkat keparahan pada skizofrenia.	Merupakan penelitian eksperimental melibatkan pasien skizofrenia dan dibandingkan dengan kontrol (individu sehat).
7.	Zhang <i>et al.</i> , 2004	<i>Changes in Serum Interleukin-2, -6, and -8 Levels Before and During Treatment With Risperidone and Haloperidol: Relationship to Outcome in Schizophrenia</i>	<i>Experimental in a case-control study</i>	41 Pasien skizofrenia dengan terapi risperidon, 37 pasien skizofrenia dengan terapi haloperidol dan 30 kontrol (orang sehat)	Kadar IL-2 menurun secara signifikan setelah diberikan terapi dengan risperidon	Merupakan penelitian eksperimental melibatkan pasien skizofrenia yang diberikan terapi risperidon, yang diberikan terapi haloperidol dan dibandingkan dengan kontrol (individu sehat).

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

A. Landasan Teori

1. Skizofrenia

Skizofrenia adalah gangguan psikotik yang bersifat kronis ditandai dengan terdapatnya perpecahan antara pikiran, emosi, dan perilaku penderitanya. Perpecahan pada pasien ditandai dengan adanya gejala fundamental (primer) spesifik yaitu gangguan pikiran yang ditandai dengan gangguan asosiasi, khususnya kelonggaran asosiasi. Gejala fundamental lainnya yaitu gangguan afektif, autism, dan ambivalensi, sedangkan gejala sekundernya adalah waham dan halusinasi (Kaplan & Sadock, 2004).

Penyakit ini merupakan sebuah penyakit multisistem yang mengenai sejumlah organ dan jaringan pada saat terjadinya proses penyakit. Studi terbaru menunjukkan bahwa sebagian besar orang dengan skizofrenia memiliki penyakit fisik komorbid dan multipel faktor risiko. Sebuah studi melaporkan bahwa 74% pasien dengan skizofrenia memiliki setidaknya satu kondisi medis komorbid. Studi lain menemukan bahwa 90% dari penerima Medicaid dengan skizofrenia memiliki setidaknya satu faktor risiko metabolik mayor (Mitchell & Dinan, 2010).

Agitasi merupakan gejala yang paling sering ditemui fase akut skizofrenia. Pada agitasi terlihat adanya ansietas yang disertai dengan kegelisahan motorik, peningkatan respon terhadap stimulus internal dan eksternal, peningkatan aktivitas verbal atau motorik yang tidak bertujuan. Selain itu sensitivitas sosialnya menurun dan impulsivitasnya yang meningkat. Tindakan ini bisa disebabkan oleh adanya waham atau halusinasi yang berbentuk perintah yang menyuruh orang dengan skizofrenia melakukan tindakan tersebut (PDSKJI, 2011).

Skizofrenia ditemukan di semua kelompok masyarakat dan wilayah geografis. Meskipun data yang tepat sulit diperoleh, namun angka

insidensi dan prevalensi di seluruh dunia secara kasar. Insidensi skizofrenia pada pria lebih besar dibandingkan wanita. Terdapat insidensi skizofrenia yang lebih besar di daerah urban dibandingkan rural. Derajat keparahan skizofrenia lebih banyak di negara maju dibandingkan negara sedang berkembang (Buchanan & Carpenter, 2005).

Hendaya bermakna terjadi pada skizofrenia karena skizofrenia memiliki awitan di usia muda. Hal ini juga berlangsung lama dan menyebabkan tuntutan yang besar akan perawatan rumah sakit, perawatan klinis yang berkelanjutan, rehabilitasi, dan pelayanan pendukung lainnya (Buchanan & Carpenter, 2005).

Skizofrenia merupakan sebuah penyakit multifaktorial, dengan kontribusi dari faktor multipel kerentanan gen, epigenetik dan lingkungan. Walaupun penyebab pasti dari skizofrenia masih belum diketahui, kemungkinan terlibatnya sistem respon imun pada patogenesis skizofrenia saat ini telah terdeteksi (Paul-Samjedny *et al.*, 2013).

Angka kejadian skizofrenia meningkat pada keluarga dengan riwayat yang sama dan diturunkan secara bermakna, kompleks, serta poligen (Rosani dan Diatri, 2014).

Pemberian psikofarmaka pada pasien skizofrenia dapat segera diberikan begitu diagnosis ditegakkan untuk mengontrol gejala-gejala pasien. Psikofarmaka anti-skizofrenia dibagi menjadi antipsikotik generasi I (tipikal) dan antipsikotik generasi II (atipikal). Antipsikotik generasi I dapat diberikan untuk mengontrol gejala positif, sedangkan generasi II dapat mengatasi gejala positif maupun negatif. Saat ini, obat lini pertama yang disarankan adalah antipsikotik generasi II (Rosani dan Diatri, 2014).

2. Skizofrenia Resisten Obat

Menilai pasien TRS membutuhkan pendekatan yang komprehensif dan multi-sistem (Elkis, 2010). Untuk mendefinisikan apa yang dimaksud dengan berespon terhadap pengobatan, yaitu pengurangan keparahan gejala, yang dapat dinilai dengan skala (misal PANSS). Remisi berarti hampir tidak ditemukan adanya gejala skizofrenia untuk jangka waktu

tertentu, sedangkan kesembuhan adalah tidak adanya gejala untuk waktu yang lama. Bila digunakan untuk skizofrenia, remisi didefinisikan sebagai periode minimal 6 bulan tanpa gejala psikotik, atau gejala klinis minimal (skor ≤ 3 untuk masing-masing gejala pada *Brief Psychiatric Rating Scale* (BPRS) dan PANSS (Meltzer, 2010).

Definisi skizofrenia resisten pengobatan menurut kriteria Kane, adalah sebagai berikut: (1) paling sedikit tiga pengobatan dengan antipsikotik, dari paling sedikit 2 kelas antipsikotik berbeda dengan dosis ekuivalen dengan 1000 mg/hari *chlorpromazine* selama periode 6 minggu, tanpa perbaikan yang signifikan; (2) Tidak ada periode di mana pasien dapat berfungsi dengan baik dalam 5 tahun terakhir; (3) Skor BPRS paling sedikit 45 (derajat keparahan 1-7) dengan skor paling sedikit 4 pada 2 item berikut: gangguan konseptual, curiga, halusinasi, atau isi pikiran yang tidak wajar; (4) skor CGI ≥ 4 (gangguan moderat); (5) tidak ada perbaikan setelah 6 minggu pengobatan dengan haloperidol (60 mg atau lebih) (Solanki *et al.*, 2009).

Gangguan yang menetap selama minimal 5 tahun sebagai kriteria durasi TRS ini menurut banyak peneliti terlalu berlebihan. Brenner *et al.*, 1990; *cit.* Painuly *et al.*, 2004, menyatakan bahwa riwayat klinis psikosis resisten selama paling sedikit 2 tahun cukup untuk menegaskan TRS. Bahkan beberapa peneliti menyebutkan bahwa 1 tahun tidak merespon terhadap pengobatan cukup untuk menegaskan TRS (Peuskens, 1999; *cit.* Painuly *et al.*, 2004). Menurut Kay *et al.*, 1987; *cit.* Koen *et al.*, 2008, Psikosis yang berkelanjutan atau yang resisten terhadap pengobatan adalah paling sedikit mempunyai skor 4 pada satu item skala positif, dari gejala positif dan negatif (PANSS).

3. Sitokin

a. Definisi Sitokin

Sitokin adalah polipeptida yang diproduksi sebagai respon terhadap mikroba dan antigen lain, yang berfungsi sebagai media dan pengatur imun dan reaksi inflamasi. Pada reaksi inflamasi banyak

substansi serupa hormon yang dilepaskan oleh limfosit T dan B maupun oleh sel-sel lain, yang berfungsi sebagai sinyal interseluler yang mengatur respon inflamasi lokal maupun sistemik terhadap rangsang dari luar. Sitokin berperan dalam pengendalian hemopoiesis maupun limfopoiesis dan juga berfungsi dalam mengendalikan respon imun dan reaksi inflamasi dengan cara mengatur pertumbuhan, serta mobilitas dan diferensiasi leukosit maupun sel-sel lain (Kresno, 2007).

b. Mekanisme kerja sitokin

Sel-sel yang bersirkulasi dalam darah manusia mempunyai masa hidup yang pendek dan memerlukan proses pergantian yang terus menerus. Proses pembentukan sel dalam darah yang dinamakan hematopoiesis melibatkan proses yang sangat kompleks dikarenakan berbagai macam jenis sel yang harus dibentuk. Hematopoiesis juga mempunyai kemampuan penyesuaian yang sangat cepat dalam pengaturan campuran komposisi sub-set selular yang beredar dalam darah manakala tubuh berhadapan dengan berbagai kondisi seperti infeksi, kondisi sitotoksik akibat efek samping obat-obatan dan lain sebagainya. Kesemua berbagai jenis sel ini muncul dari sekumpulan kecil sel induk pluripoten yang bereaksi terhadap rangsangan spesifik. Proses diferensiasi sel induk menjadi berbagai jenis sel yang mempunyai fungsi terspesialisasi mempunyai ketepatan dan kontrol selular multipoint yang sangat tinggi dan bekerja secara tumpang tindih. Gangguan pada mekanisme ini mengakibatkan berbagai kondisi klinis dari anemia hingga leukemia (Ghosh *et al.*, 2007).

Sel induk pluripoten yang bereaksi terhadap berbagai rangsangan spesifik, akan membelah, berdiferensiasi dan mengalami proses kematangan menjadi sub set sel dewasa dengan kemampuan yang terspesialistik. Berbagai bahan yang bekerja untuk stimulasi dibentuk oleh sel dibawah pengaruh berbagai situasi dan kondisi stres untuk mempertahankan kondisi homeostasis dalam sistem imunitas. Bahan bahan yang disekresi oleh sel-sel ini secara umum dinamakan

sitokin dan mempunyai aksi secara autokrin maupun parakrin. Spektrum yang luas dari berbagai bahan diklasifikasikan berdasarkan pada jenis sel yang dipengaruhi bahan ini untuk memproduksi fungsi yang diinginkan seperti interleukin bekerja mempengaruhi leukosit dan limfokin yang disekresi oleh limfosit dan monokin yang berhubungan dengan monosit dan makrofag (Ghosh *et al.*, 2007).

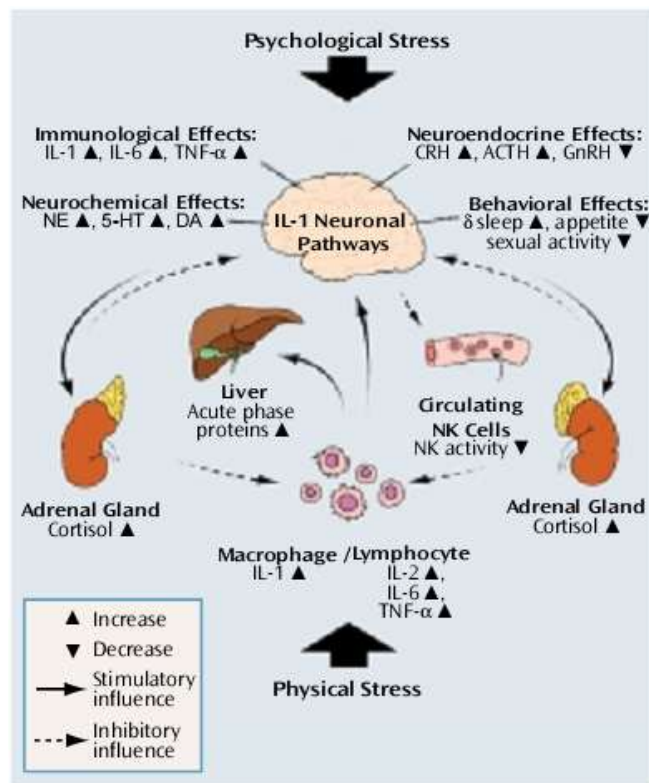
Aksi sitokin sangat luas dalam mengatur intensitas dan durasi respon imunitas dengan cara aktivasi dan inhibisi, proliferasi dan/atau diferensiasi sel yang terlibat dalam pembentukan respon imunitas dan juga dalam proses sekresi antibodi ataupun jenis sitokin lainnya. Sitokin yang membantu pertumbuhan dan proliferasi koloni sel hematopoietik dalam sel-sel darah dinamakan *colony stimulating factor* (CSF).

Sitokin memainkan peranan kompleks pada skizofrenia, disebabkan atau dihasilkan dari proses neuropatologis lainnya. Pada otak, sitokin seperti terlibat dalam meregulasi beberapa neurotransmitter, seperti serotonin, noradrenalin, dopamin, dan glutamat. Interaksi sitokin dengan dopamin dan glutamat seperti relevan terhadap patofisiologi skizofrenia. Bukti terkini berasal dari studi hewan menyatakan bahwa sebuah rangkaian imun dihasilkan oleh injeksi lipopolisakarida dalam korteks prefrontal meningkatkan IL-1 dan tingkat IL-2 dan juga menyatakan bahwa sitokin tersebut mengaktifasi neuron dopaminergik pada regio ini (Mansur *et al.*, 2012).

Sejumlah studi telah meneliti perubahan sitokin perifer pada skizofrenia. Walaupun SSP terisolasi dari sistem imun perifer oleh sawar darah otak, masih mungkin bagi sitokin untuk menyerang SSP di bawah kondisi fisiologi (Na *et al.*, 2014). Terdapat beberapa mekanisme pemberian sinyal oleh sitokin pada otak, antara lain (a) transpor pasif sitokin ke otak di sirkumventrikular yang mempunyai sedikit sawar darah otak, (b) pengikatan sitokin ke endotelium vaskular otak, yang kemudian menginduksi pembentukan *secondary messengers*

seperti prostaglandin dan nitrit oksida, (c) transpor termediasi pembawa dari sitokin ke otak, melewati sawar darah otak, (d) aktivasi sitokin oleh akhir saraf aferen perifer di tempat sitokin dilepas. Mekanisme ini tidak saling bersinggungan. Mereka bergantung pada lokasi stimulus inflamasi dan tahapan penyakit dari organisme (Kronfol dan Remick, 2000).

Di otak, sitokin berkaitan dengan berbagai macam aktivitas otak. Hal ini meliputi aktivitas imunologi, neurokimia, neuroendokrin dan perilaku. Gambar 1 mengilustrasikan efek sitokin pada otak pada seperti pada bagian tubuh lainnya (Kronfol dan Remick, 2000).



Gambar 1. Stres psikologis (seperti stres akademis, depresi) dan stres fisik (seperti infeksi, trauma) dapat mengaktivasi interleukin-1 (IL-1).

Aktivasi IL-1 terkait dengan berbagai macam fenomena, baik perifer (seperti aktivasi kaskade sitokin lainnya, induksi protein fase akut) dan sentral (seperti berbagai efek imunologi neurokimia, neuroendokrin dan perilaku). Mekanisme timbal balik didapat pada beberapa tingkatan dan meliputi timbal balik yang disebabkan oleh kortisol. Hanya beberapa efek yang ditunjukkan sebagai contoh (Kronfol dan Remick, 2000).

4. Interleukin-2

a. Definisi dan peran interleukin 2

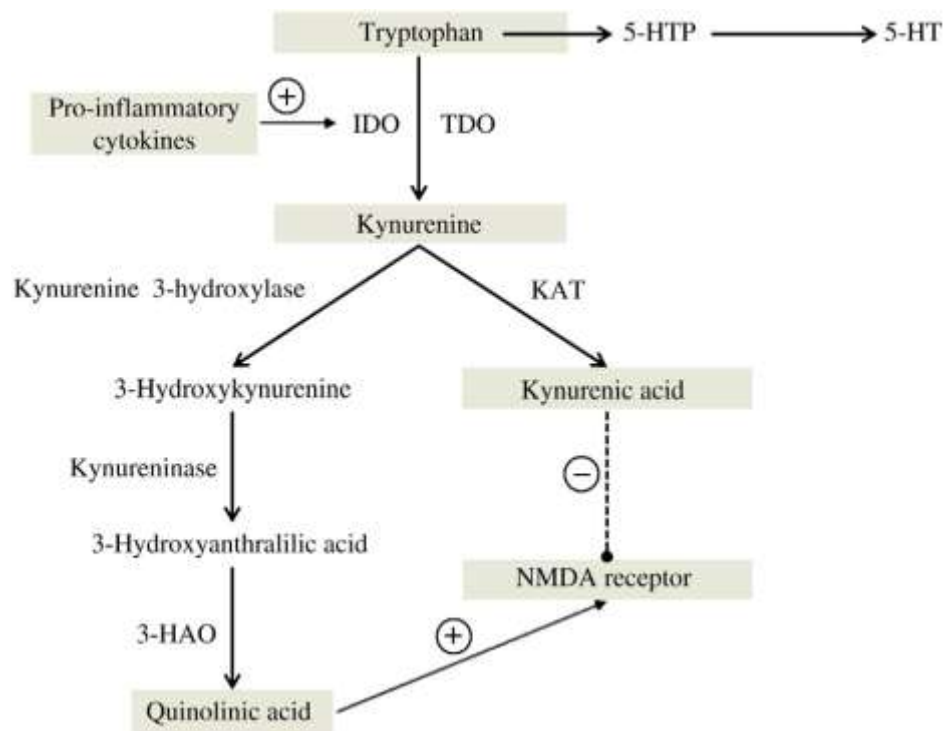
Interleukin 2 (IL-2) adalah sejenis sitokin yang disebut hormon leukositotropik, yang berperan sebagai stimulan dalam proliferasi sel B dan sel T. Interleukin -2 berperan dalam apoptosis sel T yang teraktivasi bukan oleh antigen, hal ini penting untuk mencegah autoimunitas. Sel penghasil IL-2 adalah sel-sel Th1, sel target pengaktifan sel T dan B, sel-sel NK, serta mempunyai fungsi sebagai pertumbuhan proliferasi dan aktivasi.

Sitokin berperan dalam etiologi atau patologi skizofrenia. Limfosit T helper (Th) dibagi menjadi Th1 dan Th2 menurut pada profil sitokin. Skizofrenia telah dikaitkan dengan ketidakseimbangan sitokin Th1/Th2, dengan pergeseran ke arah sistem Th2. Di otak, sitokin ini juga memainkan peranan penting dalam reaksi inflamasi, elastisitas sinaps dan pembelahan sel glial (Watanabe *et al.*, 2008).

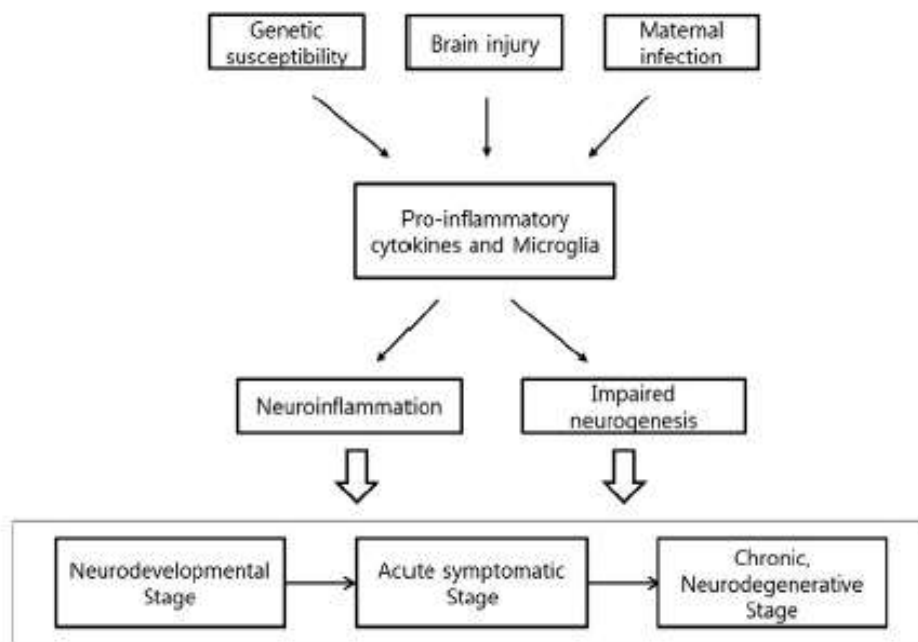
b. Mekanisme kerja interleukin 2

Bukti saat ini menunjukkan bahwa peradangan saraf melibatkan *kynurenine* jalur metabolisme triptofan (yang terlihat dalam gambar 2). Peningkatan kadar asam *kynurenic* pada pasien dengan skizofrenia telah dilaporkan untuk menginduksi hiperaktivitas sistem dopamin *mesocorticolimbic* (Erhardt dan Engberg, 2002). Asam *kynurenic* yang berlebihan menghambat NMDA reseptor dan secara konsisten dikaitkan dengan skizofrenia, terutama dalam kaitannya dengan defisit kognitif (Muller *et al.*, 2011; Wonodi dan Schwarcz, 2010). Dalam

studi menunjukkan bahwa pengobatan anti-inflamasi dapat memperbaiki psikopatologi skizofrenia dengan mengurangi sitokin pro-inflamasi, aktivitas *cyclooxygenase-2* (COX-2), dan kadar asam *kynurenic*. Penelitian sebelumnya melaporkan bahwa sitokin pro-inflamasi IL-2 dan IFN- γ penambah aktivitas *indoleamin 2,3-dioksigenase* (IDO) (Grohmann *et al.*, 2003). Peningkatan IDO memfasilitasi produksi asam *kynurenic*, sitokin proinflamasi mungkin terlibat dalam gejala skizofrenia akut (Kim *et al.*, 2009). Penelitian sebelumnya menunjukkan bahwa peningkatan regulasi jalur *kynurenic* tidak dimediasi oleh IDO, IFN- γ (Barry *et al.*, 2009). Ada kemungkinan bahwa peradangan saraf terkait dengan *glutamatergic* dan *dopaminergic* neurotransmisi, tidak ada hasil yang konsisten telah ditetapkan dalam studi, dengan demikian studi lebih komprehensif dan mendalam sangat diperlukan (Na *et al.*, 2014).

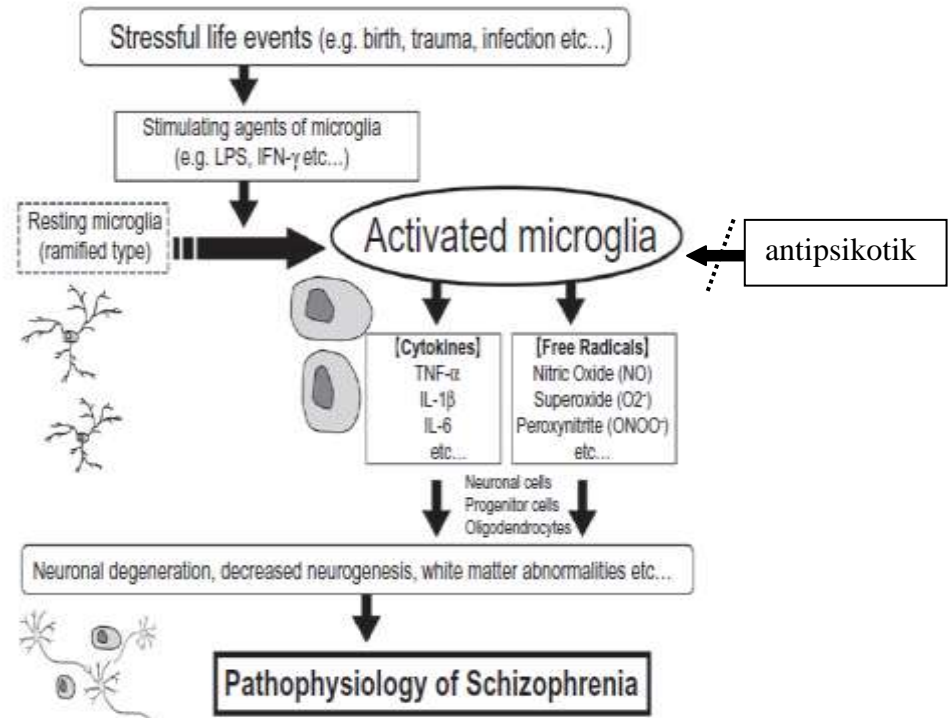


Gambar 2. *The pathway of kynurenine and pro-inflammatory cytokines* (Na *et al.*, 2012)



Gambar 3 Peran sitokin dalam peradangan saraf dan neurogenesis pada skizofrenia (Na *et al.*, 2012)

Singkatnya, meninjau peran sitokin dalam peradangan saraf dan neurogenesis pada skizofrenia. Peradangan saraf dan neurogenesis tampaknya memainkan peranan penting dalam pengembangan skizofrenia dilihat dari faktor genetik dan kerentanan prenatal (Gambar 3). Namun, penelitian sitokin belum menyelesaikan pertanyaan mengenai hubungan antara tingkat sitokin dan psikopatologi (Na *et al.*, 2012).



Gambar 4 Hipotesis Mikroglia pada Skizofrenia
(Monji *et al.*, 2009)

Berbagai kegiatan stres dan peristiwa kehidupan, mengaktifkan mikroglia di sistem saraf pusat. Mikroglia diaktifkan melepaskan sitokin pro-inflamasi dan radikal bebas. Mediator ini diketahui menyebabkan saraf degenerasi, kelainan *white matter* dan penurunan neurogenesis. Interaksi neuron-mikroglia ini dapat menjadi salah satu faktor penting dalam patofisiologi skizofrenia (Monji *et al.*, 2009).

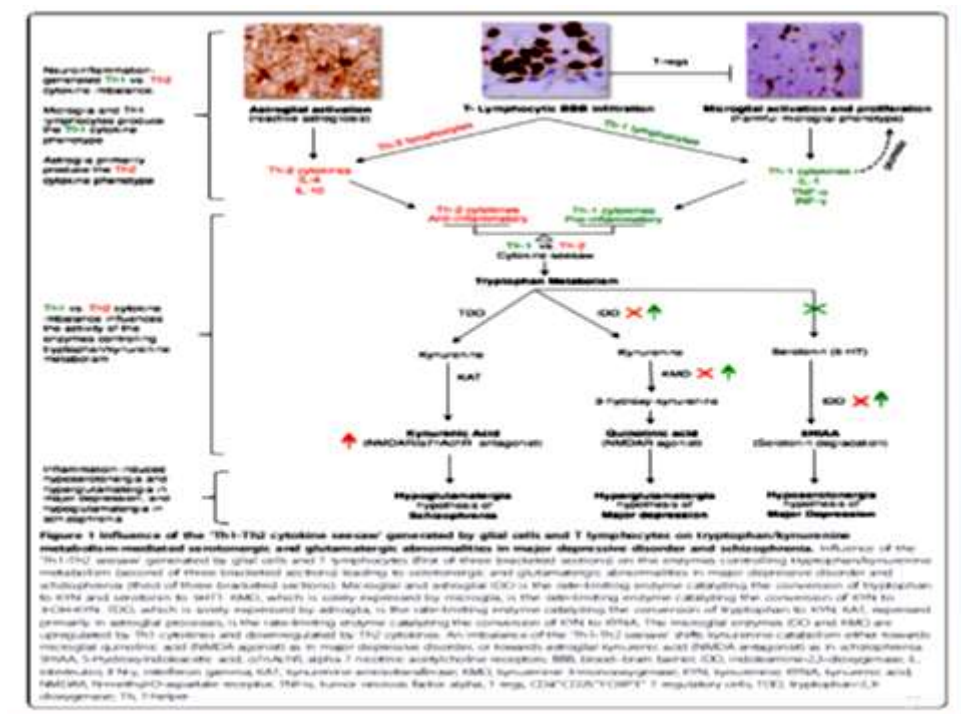
Skizofrenia adalah penyakit kronis, selain sangat mengganggu kehidupan pasien dan keluarga mereka, skizofrenia membebankan biaya besar pada masyarakat dalam hal produktivitas, kerugian dan pengobatan terkait etiologi skizofrenia tetap sulit dipahami, sedangkan dopaminergik hiperfungsi dalam sistem limbik dan dopaminergik hipofungsi di korteks frontal serta hipofungsi glutamatergik dikenal untuk memainkan peran penting dalam patofisiologi skizofrenia, disini meninjau hubungan antara sitokin dan skizofrenia. Dengan demikian

hipotesis mikroglia pada skizofrenia (Gambar. 4), dan menyarankan pemberian strategi terapi antipsikotik untuk pasien skizofrenia melalui penghambatan aktivasi mikroglia (Monji *et al.*, 2009).

Abnormalitas fungsi imun pada pasien skizofrenia telah dijelaskan selama beberapa abad terakhir. Dalam sebuah temuan yang telah dipublikasi, konsentrasi berbagai sitokin ditemukan meningkat maupun menurun pada pasien dengan skizofrenia. Secara singkat, sebuah patogenesis inflamatori/imunologis telah dibahas pada sebuah sub grup pasien skizofrenia. Kadar sitokin yang teraktivasi, seperti interleukin-1 (IL-1) dan IL-2, pada cairan serebrospinal (CSS) telah ditemukan lebih tinggi dibandingkan pada subjek pembanding, dan kadar IL-2 yang lebih tinggi pada CSS merupakan sebuah prediktor yang lebih baik untuk menilai kekambuhan skizofrenia. Konsentrasi sitokin dalam serum darah pasien skizofrenia dapat beragam bergantung pada apakah pasien dalam fase penyakit yang aktif atau tenang. Beberapa peneliti berpendapat bahwa skizofrenia mungkin berhubungan dengan perubahan rasio sitokin pada Th1 (IL-2, IFN- γ)/Th2 (IL-6, IL-10) yang kemungkinan diinduksi oleh sebuah infeksi virus, dengan pergeseran menuju sistem Th2 (Muller *et al.*, 2002; Paul-Samjedny *et al.*, 2013).

Interleukin 2 (IL-2), IL-6 dan TNF α memediasi respon imun dan inflamatori dan mengaktivasi sitokin-sitokin yang tampak memainkan peranan penting dalam SSP. Sitokin-sitokin tersebut secara aktif dikirimkan ke SSP, tetapi juga dilepaskan dari sel glia yang teraktivasi (yang terlihat pada gambar 4). Interleukin -2 merupakan sebuah faktor pertumbuhan dari sel T, sel NK dan sel B. Pada pasien dengan skizofrenia, penurunan produksi IL-2 dan peningkatan kadar reseptor terlarut IL-2 (sIL-2R) telah diamati. Walau begitu, sebuah studi telah menemukan produksi IL-2 dan INF- γ yang secara signifikan lebih tinggi pada pasien skizofrenia daripada yang terjadi pada kontrol (Paul-Samjedny *et al.*, 2013).

Sebuah peningkatan produksi IL-2 merupakan salah satu fenomena imunologi yang paling sering pada skizofrenia, walaupun penemuan yang kontradiktif juga telah banyak dilaporkan. Sebuah meta analisis terkini yang meliputi 20 studi dengan 1.148 subjek menunjukkan bukti adanya penurunan sekresi IL-2 oleh leukosit darah perifer dari pasien dengan skizofrenia. Juga, beberapa studi menunjukkan adanya peningkatan konsentrasi IL-2 pada darah dan cairan serebrospinal pada pasien dengan skizofrenia. Bagaimanapun juga, observasi ini masih merupakan kontroversi. Menariknya, keberadaan IL-2 telah dikaitkan dengan perubahan perkembangan neuropsikiatri klinis yang signifikan termasuk delusi dan halusinasi. Antipsikotik memiliki efek pada tingkat plasma manusia dan produksi in vitro IL-4. Jika disatukan bersama, penemuan ini menyatakan bahwa gangguan pada IL-2 mungkin berhubungan dengan patofisiologi skizofrenia (Watanabe *et al.*, 2008).



Gambar 5 Pengaruh sitokin Th1-Th2 timbal balik yang dihasilkan oleh sel glial dan limfosit T

Pengaruh sitokin Th1-Th2 timbal balik yang dihasilkan oleh sel-sel glial dan limfosit T pada triptofan, *kynurenine* dan skizofrenia yang mana skizofrenia dimediasi oleh metabolisme *glutamatergic*.

c. Efek antipsikotik terhadap sitokin

Antipsikotik diketahui memiliki efek sebagai kekebalan terhadap tubuh. Pada beberapa studi menunjukkan bahwa pengobatan dengan antipsikotik berpotensi meningkatkan aktivitas antiinflamasi dan berkurangnya marker proinflamasi salah satunya IL-2 (Kim *et al.*, 2009). Antipsikotik atipikal seperti clozapin memiliki efek meningkatkan sitokin antiinflamasi yang lebih tinggi dibandingkan antipsikotik generasi pertama (tipikal) (Muller & Schwarz, 2008, 2010).

Antipsikotik atipikal menjadi obat standar untuk pengobatan skizofrenia karena obat tersebut kurang efek samping dan efektivitas yang lebih besar untuk gejala negatif pada skizofrenia. Baru-baru ini beberapa laporan telah menyarankan kemungkinan antipsikotik atipikal memiliki sifat farmakologi yang bisa menghasilkan neurotropik, neurogenetik. Khusus atipikal antipsikotik seperti olanzapin dan risperidon telah dilaporkan mampu menurunkan gejala skizofrenia selama dilakukan studi ini, penurunan kadar serum sitokin seperti IL-2, IL-6 dan TNF- α (Monji, 2009). Menurut Mansur *et al.*, (2012) antipsikotik memodulasi jaringan sitokin dan menekan aktivitas IL-2, selain itu beberapa obat antipsikotik juga mengurangi aktivasi dari microglia (seperti yang terlihat dalam gambar 4).

Sitokin juga menunjukkan peranan kunci terkait adanya efek negatif yang disebabkan oleh antipsikotik. Obat antipsikotik sejenis olanzapin dan clozapin mengakibatkan peningkatan berat badan dan juga demam yang diduga dipengaruhi oleh sitokin. Pasien dengan efek samping tersebut memiliki kadar serum IL-6 yang tinggi, dimana pada tingkat reseptor IL-2 sebagaimana juga TNF- α dan sTNFR-1 serta sTNFR-2 berkorelasi dengan indeks massa tubuh (Mansur *et al.*, 2012).

5. Instrumen *Positive and Negative Symptom Scale* (PANSS)

Untuk dapat dipakai terhadap pasien skizofrenia di Indonesia telah dilakukan uji reliabilitas, validitas, sensitivitas oleh A. Kusumawardhani dan tim dari FK-UI pada tahun 1994. Reliabilitas internal diuji dengan rumus koefisien alfa dari Cronbach terhadap 140 pasien skizofrenia. Untuk gejala positif didapat alfa 0,725, untuk gejala negatif 0,838, untuk gejala psikopatologi umum 0,684. Reliabilitas interater oleh tiga orang psikiater untuk masing-masing skala adalah sebagai berikut: 0,923 untuk gejala positif, 0,921 untuk gejala negatif, 0,912 untuk indeks komposit dan 0,838 untuk gejala psikopatologi umum. Reliabilitas *test-retest* juga dilakukan dengan hasil 0,604 untuk gejala positif, 0,802 untuk gejala negatif, 0,884 untuk indeks komposit dan 0,565 untuk gejala psikopatologi umum. Hasil terjemahan PANSS ke dalam bahasa Indonesia sesuai dengan PANSS asli dalam bahasa Inggris (Kusumawardhani, 1994).

Untuk menentukan adanya perbaikan klinis atau keberhasilan suatu terapi dapat diukur pada saat sebelum kunjungan pertama sebelum diberikan intervensi dan sesudah diberikan intervensi. Dalam hal ini jangka waktu dilakukannya penilaian *pre* dan *post* intervensi tidak ada ketentuan yang pasti. Selain itu penilaian perbaikan klinis atau keberhasilan intervensi dapat dilihat dari penurunan kriteria sakit dari skor total PANSS (Nurmiati, 2008).

Menariknya, beberapa abnormalitas pada tingkat sitokin terkait dengan simptomatologi pada skizofrenia, tingkat TNF- α terkait pada nilai *Brief Psychiatric Rating Scale* dan *Scale Assessment of Positive Symptoms*. Selain itu, tingkat IL-2 dan IL-8 pada dasarnya terkait dengan respon terhadap haloperidol dan risperidon, pada individu yang memiliki tingkat yang lebih tinggi menunjukkan probabilitas yang lebih tinggi untuk menunjukkan peningkatan terhadap medikasi (Mansur *et al.*, 2012).

Berdasarkan pada beberapa peneliti, IL-2 dan IL-6 mungkin berhubungan dengan gejala positif dan negatif yang muncul pada pasien dengan skizofrenia. Interleukin 2 (IL-2) meningkatkan *turnover* dopamin pada korteks prefrontal, sedangkan IL-6 menginduksi aktivitas yang lebih tinggi dari serotonin dan dopamin mesokortikal pada hipokampus dan korteks prefrontal. Licinio *et al.*, (1993) mengatakan bahwa IL-2 dapat menyebabkan peningkatan neurotransmisi dopamin pada pasien skizofrenia. Dalam hal itu terdapat korelasi positif antara kadar IL-2 dan *homovanilic acid* (HVA) dan antara HVA dengan gejala positif pada pasien skizofrenia. Sebaliknya, beberapa penulis juga telah menunjukkan sebuah hubungan kebalikan yang signifikan antara kadar IL-2 dan subskala PANSS positif. Telah ditemukan genotipe TT dan alel T (berhubungan dengan produksi IL-2) dengan frekuensi lebih tinggi pada pasien skizofrenia, dan hal ini dapat sedikit menjelaskan penurunan *turnover* dopamin dan keparahan gejala negatif pada pasien dengan haplotipe CTA. Melihat kejadian bahwa IL-6 juga meningkatkan *turnover* dopamin pada korteks frontal, kehadiran tambahan dari alel C pada polimorfisme IL-6 (secara potensial berhubungan dengan penurunan ekspresi IL-6) juga dapat berkontribusi dalam intensitas lebih tinggi gejala negatif (Paul-Samojedny *et al.*, 2013).

6. Clozapin

a. Definisi

Clozapin merupakan antipsikotik atipikal pertama yang ditemukan, tidak menyebabkan EPS, tidak menyebabkan terjadinya *tardive dyskinesia*, dan tidak terjadi peningkatan prolaktin. Clozapin mempunyai efikasi yang besar tetapi mempunyai efek samping yang banyak (misal agranulositosis, kejang, sedasi dan peningkatan berat badan) dibanding jenis antipsikotik atipikal lainnya. Clozapin bekerja dengan cara memblokir reseptor

5HT_{2A}, D₂, D₁, D₃, D₄, 5HT_{1A}, 5HT_{2c}, 5HT₃, 5HT₆, 5HT₇, M₁, H₁, α ₁ dan α ₂.

Clozapin dihubungkan dengan resiko tinggi rendahnya tingkat sel darah putih yang mengakibatkan kematian. Oleh karenanya, untuk menekan resiko ini perlu dilakukan pemeriksaan darah secara rutin (ASHSP, 2015). Resiko serius lainnya termasuk kejang, inflamasi pada jantung, tingginya kadar gula darah, dan pada orang lanjut usia dengan psikosis sebagai akibat dari dementia dapat beresiko kematian (Hartling et al., 2012).

b. Dosis dan penggunaan

Menurut Sinaga (dalam Yamani, 2013) dosis rata-rata clozapin yang adekuat antara 250 mg – 450 mg per hari, dalam MIMS Indonesia, dosis pemberian clozapin per hari adalah antara 200-450 mg (Yamani, 2013). Penelitian melaporkan adanya efek keracunan (*toxicity*) pada penggunaan clozapin (Bokum et al., 2015; Darling dan Huthwaite, 2011). Namun demikian, efek ini disebabkan karena penggunaan dalam dosis tinggi (Darling dan Huthwaite, 2011) dan karena adanya infeksi serta kontraindikasi akibat merokok (Bokum et al., 2015). Akibat pertimbangan resiko dan keuntungan pemakaian clozapin, maka clozapin tidak digunakan sebagai terapi *first line* pada skizofrenia maupun gangguan skizoafektif. Clozapin sering digunakan untuk kasus-kasus dengan kekerasan dan agresifitas, menurunkan keinginan untuk bunuh diri pada skizofrenia (Marder & Wishing, 2006; Sinaga, 2007, dalam Yamani, 2013).

Pengobatan dengan clozapin biasanya dimulai dengan dosis rendah (12,5-25 mg / hari). Selama titrasi awal dalam pengaturan rawat inap, dua kali atau tiga kali dosis harian biasanya digunakan untuk mengurangi efek samping otonom, seperti hipotensi ortostatik, dan untuk mengambil keuntungan dari efek penenang clozapin ini. Jika ditoleransi dengan baik, dosis dapat ditingkatkan

secara bertahap, biasanya dengan 12,5-25 mg setiap satu atau dua hari, dengan dosis target dan frekuensi ditentukan oleh tingkat clozapin plasma dan efek samping. Tingkat clozapin plasma dapat diperiksa setelah dosis target awal tercapai, umumnya setelah dua minggu dalam pengaturan rawat inap. Mengingat farmakokinetika clozapin, perbedaan beberapa jam di waktu malam dosis dan / atau pagi pengambilan sampel plasma akan menyebabkan perbedaan besar dalam kadar plasma dilaporkan. tekanan darah ortostatik harus dipantau setiap hari jika memungkinkan (misalnya, dalam pengaturan rawat inap) (Freudenreich *et al.*, 2016).

Tingkat clozapin plasma di kisaran 250-350 ng / mL adalah target yang wajar untuk pasien dengan skizofrenia, tetapi pasien menunjukkan variasi yang besar respon terhadap pengobatan, yaitu efek samping dan perbaikan gejala mereka. Setelah dosis target tercapai, respon klinis pasien harus dipantau selama dua minggu sebelum peningkatan dosis lebih lanjut. Ada sedikit bukti yang menunjukkan keberhasilan yang lebih besar di tingkat darah lebih dari 350 ng / mL, tetapi efek sampingnya mungkin ada seperti mengantuk dan electroencephalogram memperlambat peningkatan ini sebagai akibat tingkat darah clozapin yang meningkatkan (Freudenreich *et al.*, 2016).

Clozapin merupakan obat antipsikotik atipikal yang umumnya digunakan kepada pasien yang tidak responsif atau tidak toleran dengan obat antipsikotik jenis lain (Wahlbeck *et al.*, 2007). Clozapin lebih efektif dalam mengurangi gejala skizofrenia dari pada obat antipsikotik tipikal, dengan efek lebih baik terutama bagi pasien yang resisten pada obat. Tingkat perawatan ulang yang rendah dan tingkat diterima kembali pasien lebih baik merupakan kelebihan clozapin. Namun demikian, clozapin tidak dianjurkan pada pasien usia lanjut yang menderita dementia.

Penggunaan clozapin pada pasien skizofrenia yang berat dikaitkan dengan peningkatan resiko yang signifikan dari kematian dibandingkan dengan masyarakat umum yaitu efek sampingnya. Clozapin tetap pengobatan pilihan untuk skizofrenia resisten pengobatan meskipun efek sampingnya ada, mulai dari yang ringan sampai yang mengancam jiwa. Clozapin dikenal bisa menyebabkan *dyscrasias*, kejang, *intestinal obstruction*, miokarditis, diabetes, tromboemboli dan *cardiomyopathy*. Namun penelitian menunjukkan bahwa clozapin mengurangi mortalitas secara keseluruhan (setidaknya jika dibandingkan ketika tidak diberikan clozapin) mungkin dikarenakan penurunan resiko bunuh diri (Taylor *et al.*, 2009).

c. Efek Samping

Efek samping penggunaan clozapin diantaranya adalah *agranulocytosis*, tanpa pemeriksaan intensif kejadian *agranulocytosis* terjadi 1% pada pasien yang menerima clozapin selama beberapa bulan perawatan (Baldessarini dan Tarazi, (2006). Tingkat kejadian paling tinggi ada pada tiga bulan pertama perawatan dan menurun sampai kurang dari 0,01% kemungkinan setelah satu tahun perawatan (Alvir *et al.*, 1993).

Efek samping lainnya dari penggunaan clozapin adalah *cardiac toxicity*. Miokarditis adalah efek samping yang kadang-kadang fatal dari penggunaan clozapin, yang biasanya berkembang dalam bulan pertama dimulainya perawatan (Haas *et al.*, 2007). Manifestasi pertama efek samping adalah demam yang bisa disertai dengan gejala yang berhubungan dengan saluran pernapasan bagian atas, gastrointestinal atau infeksi saluran kemih. Biasanya *C-reactive protein* (CRP) meningkat dengan timbulnya demam dan terbit di enzim jantung, troponin, terjadi hingga 5 hari kemudian. pedoman pemantauan menyarankan memeriksa CRP dan troponin pada awal dan mingguan untuk pertama 4 minggu setelah inisiasi

clozapin dan mengamati pasien untuk tanda-tanda dan gejala penyakit (Ronaldson *et al.*, 2011). Tanda-tanda gagal jantung yang kurang umum dan disertai dengan kenaikan troponin. Sebuah studi kasus-kontrol baru-baru ini menemukan bahwa risiko myocarditis clozapin diinduksi meningkat dengan meningkatnya laju titrasi dosis clozapin, bertambahnya usia dan bersamaan natrium valproate (Ronaldson *et al.*, 2012). Efek samping lain dari penggunaan clozapin termasuk *gastrointestinal hypomotility* (Palmer *et al.*, 2008; Palmer *et al.*, 2016; Townsend dan Curtis, 2006), hipersalivasi, gangguan syaraf pusat, gangguan buang air kecil (Raja, 2011; Barnes *et al.*, 2012).

Risiko terjadinya leukopenia, neutropenia dan agranulositosis akibat pemberian clozapin tidak terkait dengan besarnya dosis. Pada penelitian yang dilakukan Hamirani *et al.*, (2006) pada 917 pasien skizofrenia yang mendapat clozapin, perbedaan dosis clozapin antara yang mengalami neutropenia dengan yang tidak adalah tidak signifikan. Setelah pemberian clozapin dihentikan karena terjadinya agranulositosis, keadaan pasien biasanya membaik setelah 14-24 hari. Akan tetapi, akan menjadi sebuah tantangan untuk pemberian kembali clozapin pada pasien yang sebelumnya pernah mengalami agranulositosis.

Penelitian yang dilakukan oleh Yamani, 2013 bahwa Koefisien korelasi (r) yang didapatkan sebesar 0,088; hal ini menandakan korelasi hitung jumlah leukosit antara *pretest* dan *posttest* akibat pemberian clozapin adalah sangat lemah. Pada penelitian ini berdasarkan hasil uji statistik tidak didapatkan perbedaan yang bermakna hitung jumlah leukosit antara *pretest* dan *posttest*, dengan nilai $t=-1,123$; $p= 0,279$, $CI= -1811,34 - 561,34$. Tidak ada subjek yang mengalami leukopenia (jumlah leukosit kurang dari 3.000/ μ l) setelah diberikan clozapin. Hasil ini berbeda dengan yang dilaporkan Pons *et al.*, (2011) pada

penelitiannya yang mengamati efek pemberian clozapin terhadap pasien skizofrenia selama 5 tahun. Dari 271 pasien yang di-*follow up*, selama 18 minggu pertama terdapat 7 pasien yang mengalami neutropenia dan 3 pasien yang mengalami leukopenia. Setelah 2 tahun berikutnya hanya 1 kasus neutropenia dan leukopenia, dan tidak ada kasus baru hingga pengamatan lima tahun. Pada penelitian mereka tidak didapatkan pasien yang mengalami agranulositosis.

Dalam *Evidence based review* yang dilakukan oleh Citrome, 2009 bahwa sebagai klinisi tidak udah ragu-ragu dalam memberikan terapi clozapin karena data yang didapatkan bahwa angka kematian menurun, menurunnya angka bunuh diri, perilaku agresif yang terkontrol, dan clozapin inilah yang pilihan yang perlu diberikan buat pasien. Dengan memperhatikan efek samping yang perlu diperhatikan sesuai dengan kasus kasus yang sudah terjadi, tetapi dengan kita mengelola resiko ini dengan monitoring yang tepat. Perlu dipertimbangkan kembali bahwa clozapin diberikan lebih awal pada pasien skizofrenia supaya perjalanan penyakitnya tidak semakin memburuk yang bisa menguntungkan buat pasien dan keluarga (Freudenreich *et al.*, 2016).

7. Risperidon

a. Definsi

Risperidon adalah jenis obat antipsikotik generasi kedua. Hal ini terutama digunakan untuk mengobati skizofrenia, gangguan bipolar, dan mudah marah pada orang dengan autisme (ASHSP, 2015). Risperidon termasuk antipsikotik turunan benzisoxazole. Risperidon merupakan antagonis monoaminergik selektif dengan afinitas tinggi terhadap reseptor serotoninergik 5-HT₂ dan dopaminergik D₂. Risperidon berikatan dengan reseptor α ₁-adrenergik. Risperion tidak memiliki afinitas terhadap reseptor kolinergik (Brunton *et al.*, 2010).

Meskipun risperidon merupakan antagonis D2 kuat, dimana dapat memperbaiki gejala positif skizofrenia, hal tersebut menyebabkan berkurangnya depresi aktivitas motorik dan induksi katalepsi dibanding neuroleptik klasik. Antagonisme serotonin dan dopamin sentral yang seimbang dapat mengurangi kecenderungan timbulnya efek samping ekstrapiramidal, dia memperluas aktivitas terapeutik terhadap gejala negatif dan afektif dari skizofrenia (Brunton *et al.*, 2010).

b. Dosis dan Penggunaan

Risperidon efektif dalam mengobati eksaserbasi akut pada skizofrenia (Leucht *et al.*, 2013; Osser *et al.*, 2013). Studi yang mengevaluasi penggunaan risperidon secara oral untuk terapi pemeliharaan telah mencapai berbagai kesimpulan. Salah satunya review pada tahun 2012 sistematis menyimpulkan bahwa ada bukti kuat bahwa risperidon lebih efektif daripada semua antipsikotik generasi pertama selain haloperidol, tetapi bukti langsung mendukung keunggulannya dengan plasebo masih belum jelas (Barry *et al.*, 2012). Glick *et al.*, (2011) menyimpulkan bahwa risperidon lebih efektif dalam pencegahan kambuh dibandingkan antipsikotik generasi pertama dan kedua lainnya dengan pengecualian olanzapin dan clozapin. Ulasan lain menemukan sedikit manfaat dari penggunaan risperidon selama beberapa minggu pertama pada pengobatan skizofrenia namun demikian hasil *review* tersebut diragukan keakuratannya (Ratthalli *et al.*, 2010). Pengobatan melalui injeksi jangka panjang memberikan hasil peningkatan kepatuhan terapi dan mengurangi tingkat kekambuhan relatif dibandingkan secara oral (Leucht *et al.*, 2011; Lapeuille *et al.*, 2014). Khasiat injeksi risperidon jangka panjang khasiatnya hampir sama dengan bentuk injeksi jangka panjang antipsikotik generasi pertama (Nielsen *et al.*, 2014). Dosis umum yang dianjurkan pada penggunaan risperidon secara oral antara 4-8

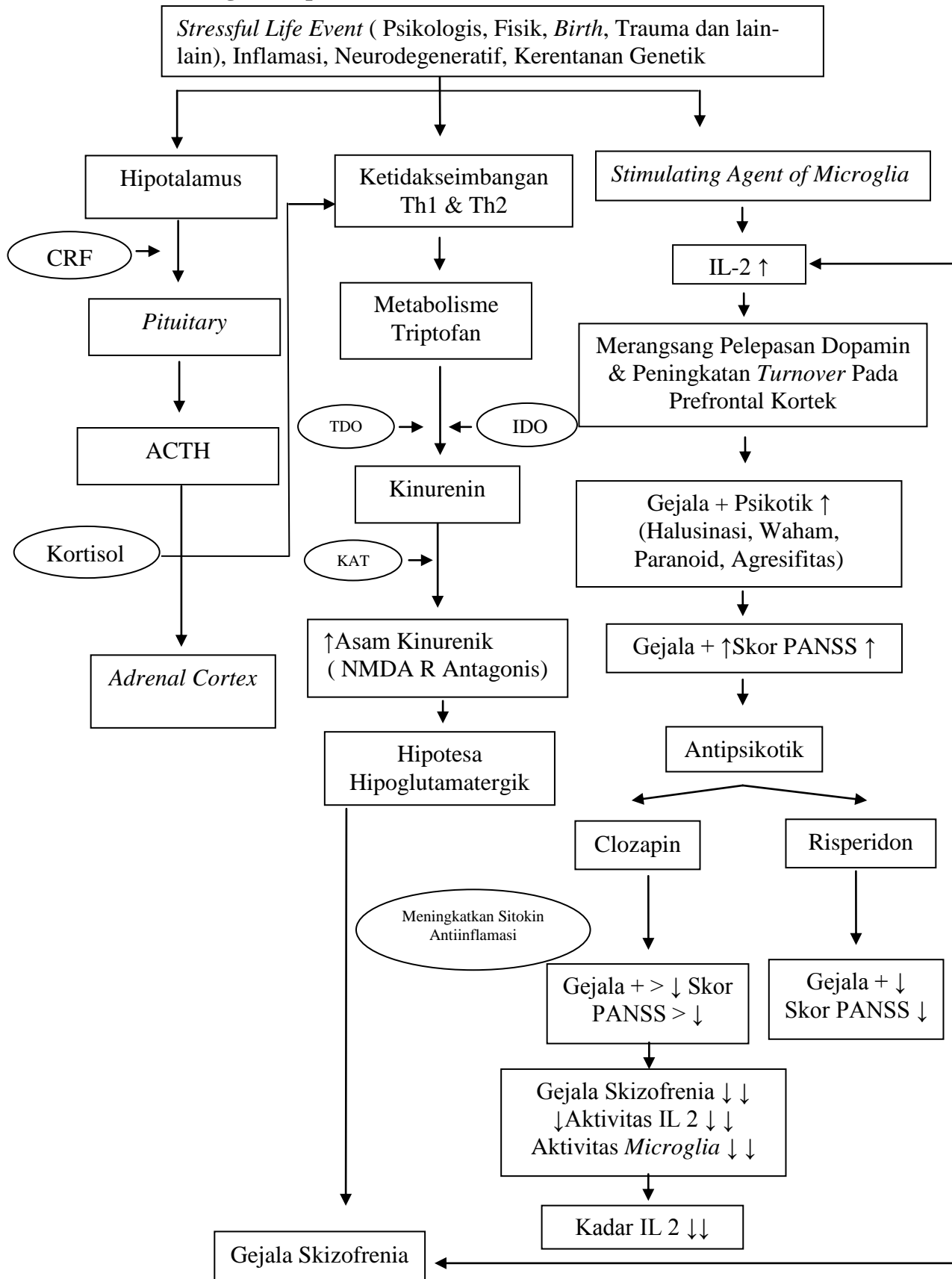
mg/hari. Sedangkan pada injeksi adalah 12,5-50 mg yang disuntikan ke otot deltoid atau gluteal setiap 2 minggu, dosis ini tidak dianjurkan dilakukan sampai lebih dari 4 minggu.

c. Efek samping

Efek samping yang umum termasuk masalah gerakan, mengantuk, masalah penglihatan, sembelit, dan peningkatan berat badan. Efek samping yang serius mungkin termasuk potensi permanen gangguan gerakan *tardive dyskinesia*, serta sindrom neuroleptik maligna, peningkatan risiko bunuh diri, dan kadar gula darah tinggi (Richart, 2015). Pada orang tua dengan psikosis sebagai akibat dari demensia dapat meningkatkan risiko kematian. Tidak jelas apakah aman untuk digunakan dalam kehamilan. Risperidon merupakan antipsikotik atipikal. Mekanisme kerjanya tidak sepenuhnya jelas, tetapi diyakini terkait dengan aksinya sebagai antagonis dopamin (ASHSP, 2015).

Risperidon memiliki kontra indikasi apabila digunakan secara bersama dengan *carbamazepine* dan jenis obat penginduksi enzim lainnya karena akan mengurangi tingkat plasma (FDA, 2012). Kontra indikasi yang sama terjadi juga dengan inhibitor CYP2D6, penggunaan risperidon perlu pengawasan ketat pada pasien yang juga menggunakan obat hipertensi karena sifat risperidon yang hipotensi. Pasien lanjut usia dengan dementia tidak dianjurkan diterapi dengan risperidon karena resiko kematian (Moncrieff, 2006).

B. Kerangka Berpikir



C. Hipotesis

Dari pokok-pokok pikiran tersebut di atas, maka dapat disusun hipotesis sebagai berikut: terdapat efektifitas pemberian clozapin dibandingkan risperidon terhadap PANSS dan kadar IL-2 pada pasien skizofrenia.

BAB III

METODE PENELITIAN

A. Jenis Penelitian

Penelitian ini bersifat eksperimental terapi antipsikotik pada pasien skizofrenia kronis eksaserbasi akut (clozapin dan risperidon) yang menggunakan rancangan *case control study*. *Case control study* merujuk pada penggunaan pembandingan (kelompok kontrol) terkait dengan kadar IL-2 dan skor PANSS antara pasien skizofrenia kronis eksaserbasi akut yang diberikan terapi clozapin dan risperidon di RSJD Arif Zainudin Surakarta, Penelitian yang dilakukan menggunakan rancangan Penelitian experimental *randomized pretest – posttest control group design* (Notoatmodjo, 2010) .

B. Lokasi dan Waktu Penelitian

Penelitian ini dilakukan di unit Rawat Inap di RSJD Arif Zainudin Surakarta dalam kurun waktu bulan Maret 2016 sampai Mei 2016.

C. Subjek Penelitian

1. Populasi target penelitian

Populasi target adalah pasien skizofrenia kronis eksaserbasi akut.

2. Populasi terjangkau penelitian

Populasi terjangkau adalah pasien skizofrenia kronis eksaserbasi akut yang akan diberikan terapi clozapin dan risperidon yang Rawat Inap di RSJD Arif Zainudin Surakarta.

3. Sampel penelitian

Pasien skizofrenia kronis eksaserbasi akut yang akan diberikan terapi clozapin dan risperidon yang Rawat Inap di RSJD Arif Zainudin Surakarta yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi kurun waktu Maret 2016 sampai Mei 2016. Sampel diambil dengan cara *random sampling*.

D. Teknik Penetapan Subjek Penelitian

Penetapan subjek menggunakan teknik *purposive sampling* artinya dilakukan pengambilan subjek yang keterwakilannya sudah ditentukan berdasarkan kriteria inklusi.

Kriteria inklusi:

1. Sakit skizofrenia lebih dari 2 tahun
2. Umur 18 – 55 tahun (merujuk penelitian sebelumnya)
3. Hasil Pemeriksaan laboratorium darah normal (hemoglobin, hematokrit, leukosit, neutrofil, trombosit, laju endap darah, gula darah sewaktu, SGOT/SGPT, ureum kreatinin)

Kriteria eksklusi:

1. Pasien skizofrenia dengan kelainan organik (epilepsi, retardasi mental, penyakit sistemik berat, stroke, penyakit endokrin, imun, metabolik).
Dilakukan oleh penulis/ dokter jaga dari anamnesis dan pemeriksaan fisik.
2. Cidera kepala dengan riwayat penurunan kesadaran
Dilakukan oleh penulis/ dokter jaga dari anamnesis dan pemeriksaan fisik.
3. Ada riwayat infeksi/ sakit berat saat dalam kandungan
Dalam anamnesis didapatkan riwayat saat dalam kandungan ibu sakit infeksi/sakit berat sehingga dirawat ke RS (varicella, herpes zoster, TBC, hiperemesis gravidarum berat)
4. Penyalahgunaan zat dan alkohol
Dilakukan pemeriksaan dari anamnesis dan pemeriksaan fisik
5. Hasil Laboratorium yang abnormal
Dari hasil pemeriksaan darah yang dilakukan ada hasil yang tidak normal (hemoglobin, hematokrit, leukosit, neutrofil, trombosit, laju endap darah, gula darah sewaktu, SGOT/SGPT, ureum kreatinin)
6. Minum obat antiinflamasi/steroid
Dari anamnesis didapatkan riwayat minum obat antiinflamasi/steroid (meloksikan, aspirin, paracetamol, antalgin/metamprion, asam

mefenamat, ibuprofen, natrium diklofenak hidrokortison, deksametason, prednison dan sebagainya) atau terkadang pasien minum obat-obatan yang beli di toko obat, yang diminumnya minimal 1 minggu sebelum pemeriksaan.

E. Besar Sampel

Besar sampel dalam penelitian berhubungan erat dengan populasi, karena hasil penelitian harus relevan dengan populasi atau dapat diaplikasikan seluas mungkin. Untuk penelitian eksperimental, besaran sampel tiap kelompok (grup) perlakuan harus berada pada kisaran 15 sampai 20 sampel (Furlong et al., 2000: 80).

Perhitungan subjek penelitian ditentukan dengan menggunakan rumus.

$$(t-1)(n-1) \geq 15$$

$$(2-1)(n-1) \geq 15$$

$$(n-1) \geq 15$$

$$n \geq 15+1$$

$$n \geq 16$$

Dimana,

t: jumlah kelompok perlakuan

n: jumlah subjek penelitian perkelompok perlakuan

Dengan demikian, jumlah minimum sampel per kelompok dalam penelitian ini adalah sebesar 16 subjek. Di mana dalam kelompok clozapin terdiri dari 16 subjek dan kelompok risperidon terdiri dari 16 subjek dengan keseluruhan total subjek sebanyak 32. Untuk menghindari pasien yang *droup out* sehingga masing-masing kelompok terdiri dari 20 subjek dengan keseluruhan total 40 subjek.

F. Identifikasi Variabel Penelitian

Variabel penelitian terdiri dari:

1. Variabel terikat : Penilaian kadar IL-2
2. Variabel bebas: Terapi, tanda dan gejala skizofrenia dengan

PANSS (gejala positif dan gejala negatif), onset usia, lama sakit, jenis kelamin.

G. Definisi Operasional Variabel

1. Interleukin 2 (IL-2) adalah pemeriksaan serum darah dengan human IL-2 *Immunoassay, Luminex high sensitivity, Enzyme-linked immunosorbent assay* (ELISA) for *quantitative, detection of human Interleukin-2*.
2. Tanda dan gejala skizofrenia adalah tanda dan gejala positif, negatif dan psikopatologi umum pada skizofrenia yang dievaluasi menggunakan PANSS (*Positive and Negative Symptom Scale for Schizophrenia*). Penilaian PANSS dilakukan oleh penilai (residen psikiatri yang telah mengikuti pelatihan PANSS) kemudian dilakukan intereter dengan hasil $r = 0,966$
3. Skizofrenia adalah pasien dengan diagnosis skizofrenia kronis eksaserbasi akut yang dalam perawatan, sebagai kasus dalam studi ini adalah pasien skizofrenia kronis eksaserbasi akut yang akan diberikan terapi clozapin dan yang sebagai pembandingnya adalah pasien skizofrenia mendapatkan terapi antipsikotik atipikal dengan risperidon.
4. Terapi antipsikotik adalah pasien yang mendapatkan terapi antipsikotik yaitu clozapin dan risperidon.

No	Variabel	Definisi	Jenis data (Satuan)
1	IL-2	Pemeriksaan serum darah dengan human IL-2 <i>Immunoassay, Luminex high sensitivity, Enzyme-linked immunosorbent assay</i> (ELISA) for <i>quantitative, detection of human Interleukin-2</i> .	Rasio (pg/ml)
2	Terapi	Jenis terapi antipsikotik yang akan diberikan kepada pasien skizofrenia, clozapin dan risperidon.	Nominal
3	Skor PANSS	Tanda dan gejala positif, negatif dan psikopatologi umum pada skizofrenia yang dievaluasi menggunakan PANSS (<i>Positive and Negative</i>	Interval

		<i>Symptom Scale for Schizophrenia</i>). Penilaian PANSS dilakukan oleh penilai (residen psikiatri yang telah mengikuti pelatihan PANSS) kemudian dilakukan interater dengan hasil $r = 0,966$	
4	Onset Usia	Usia dimana pasien pertama kali diidentifikasi sakit skizofrenia.	Interval (tahun)
5	Lama sakit	Rentang waktu pasien mulai dari diidentifikasi sakit skizofrenia sampai dirawat di rumah sakit.	Interval (bulan)
6	Jenis kelamin	Jenis kelamin pasien skizofrenia	Nominal (laki-laki/perempuan)

H. Instrumen Penelitian

Instrumen yang digunakan adalah formulir tentang penjelasan tentang penelitian, formulir persetujuan subjek penelitian (*informed consent*), rekam medis pasien, data identitas pasien, dan lembar penilaian PANSS, alat ukur tekanan darah dan stetoskop, meteran, spuit dan tabung reaksi untuk pengambilan darah vena serta *enzyme linked immunosorbent assay* (ELISA) kit untuk mengukur serum IL-2.

I. Interrater

Studi ini menggunakan instrumen PANSS, supaya data yang dihasilkan valid, maka harus ada persamaan persepsi antara penulis, *assistant research* yang mengambil data PANSS dengan psikiater.

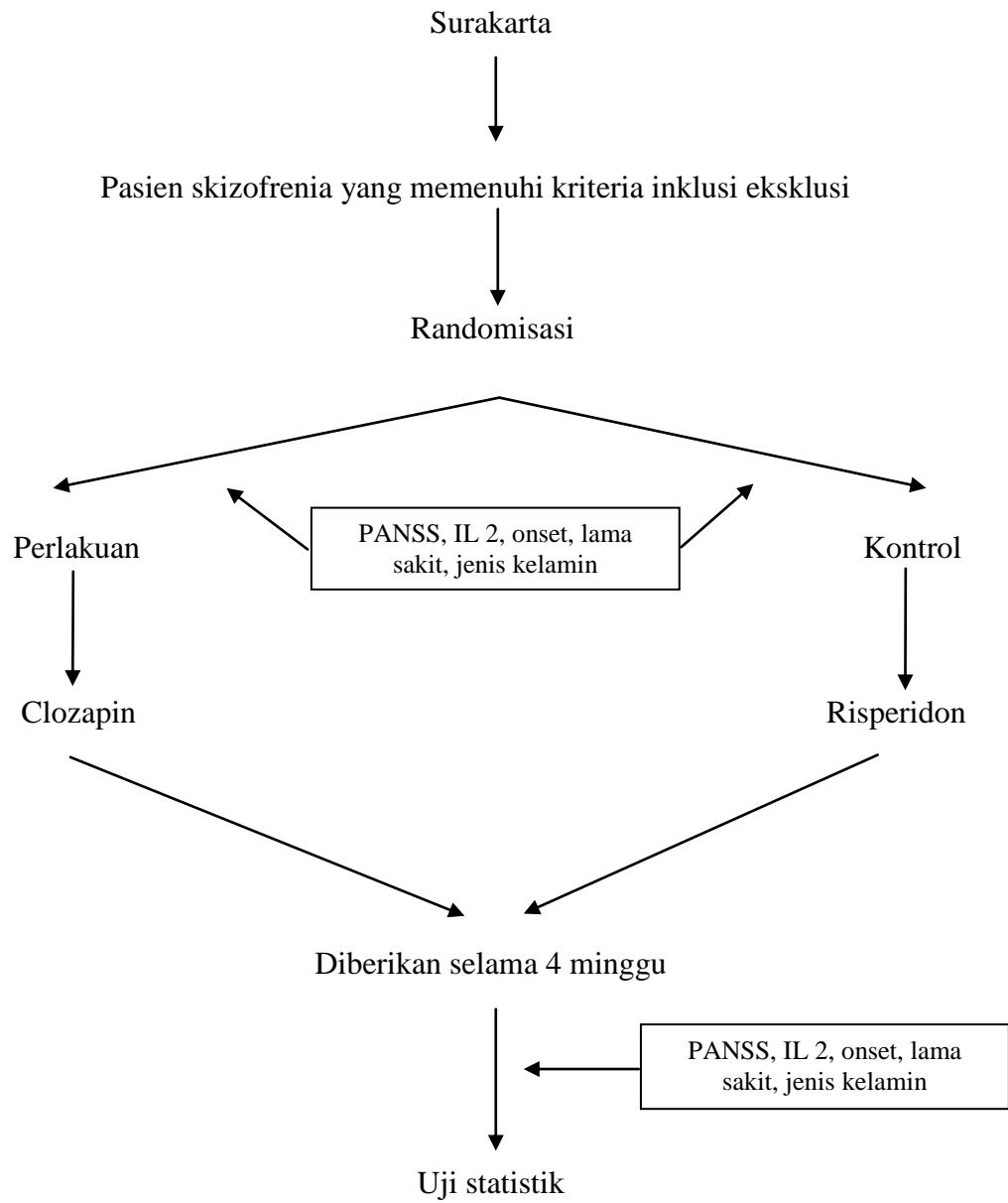
J. Prosedur Penelitian

1. Pasien skizofrenia kronis eksaserbasi akut, yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi dimotivasi untuk mengikuti penelitian.
2. Menandatangani persetujuan penelitian.
3. Memeriksa kondisi medis umum (pemeriksaan fisik dari ujung kepala sampai kaki, mengukur dan memeriksa tekanan darah, suhu, nadi, *respiratory rate*), pemeriksaan hasil laboratorium darah rutin yang dalam batas normal.

4. Dilakukan penilaian skor PANSS *pre* terapi.
5. Pasien dipuasakan minimal 10-12 jam
6. Mengambil darah vena untuk pemeriksaan interleukin-2 *pre* terapi.
7. Diberikan terapi clozapin pada subjek perlakuan dan diberikan terapi risperidon pada subjek kontrol sesuai dosis terapeutik selama 4 minggu.
8. Dilakukan penilaian skor PANSS *post* terapi dan mengambil darah vena untuk pemeriksaan interleukin-2 *post* terapi.
9. Dilakukan analisa hasil secara statistik.

K. Alur Prosedur Penelitian

Pasien skizofrenia kronis eksaserbasi akut rawat inap RSJD Arif Zainudin



Gambar 6. Alur penelitian

L. Teknik Analisis Data

Data yang terkumpul akan diolah dan dianalisis dengan uji t, dengan menggunakan program SPSS versi 17. Untuk signifikansi perbedaan variabel dengan tingkat kemaknaan 5% (Sudigdo, 2006).

BAB IV

HASIL

Telah dilakukan penelitian di Unit Rawat Inap RSJD dr. Arif Zainudin Surakarta pada bulan Maret-Mei 2016. Studi ini dilakukan untuk mengetahui keefektifan terapi antipsikotik, yaitu dengan terapi clozapin dibandingkan risperidon terhadap PANSS dan kadar IL-2 pada pasien skizofrenia eksaserbasi akut. Sebanyak 32 subjek yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi dalam studi ini. Penentuan kelompok terapi dilakukan secara *random sampling*. Analisis dilakukan untuk mengetahui keefektifan clozapin dan risperidon.

Karakteristik demografi subjek penelitian kedua kelompok dapat dilihat pada tabel 1.

A. Deskripsi Demografi Pasien

Pada Tabel 1 menunjukkan sebaran demografi subjek menurut jenis kelamin, agama, pendidikan, status bekerja, status menikah, *body mass index*, dukungan keluarga dan riwayat gangguan mental pada keluarga. Jenis kelamin pasien mayoritas adalah laki-laki dengan jumlah 29 subjek (90,60%) dan perempuan sejumlah 3 subjek (9,40%). Agama pasien mayoritas Islam dengan jumlah 31 subjek (96,90%) dan pasien yang beragama Katholik 1 subjek (3,10%). Pendidikan pasien paling banyak adalah SMA dengan jumlah 13 subjek (40,60%), kemudian SMP dengan jumlah 10 subjek (31,30%), SD dengan jumlah 7 subjek (21,90%) dan tidak sekolah berjumlah 2 subjek (6,30%). Sebagian besar subjek skizofrenia eksaserbasi akut tidak bekerja, yaitu dengan jumlah 30 subjek (93,80%) dan 2 subjek pasien yang bekerja (6,30%).

Tabel 1. Sebaran Demografi Subjek

No	Variabel	Kategori	Jumlah	Persentase (%)
1	Jenis Kelamin	Laki-laki	29	90,60
		Perempuan	3	9,40
2	Agama	Islam	31	96,90
		Katholik	1	3,10
3	Pendidikan	SD	7	21,90
		SMP	10	31,30
		SMA	13	40,60
		Tidak Sekolah	2	6,30
4	Bekerja	Bekerja	2	6,30
		Tidak Bekerja	30	93,80
5	Status Menikah	Menikah	6	18,80
		Tidak Menikah	26	81,30
6	<i>Body Mass Index</i>	Baik	30	93,80
		Buruk	1	3,10
		Lebih	1	3,10
7	Dukungan Keluarga	Ada	7	21,90
		Tidak	25	78,10
8	Riwayat Gangguan Mental pada Keluarga	Ada	24	75,00
		Tidak	8	25,00

Sumber: Lampiran 9

Subjek yang tidak menikah berjumlah 26 subjek (81,30%) dan 6 subjek (18,80%) yang menikah. *Body mass index* (BMI) subjek sebagian besar baik yaitu 30 subjek (93,80%), *Body mass index* (BMI) buruk berjumlah 1 subjek (3,10%) dan *Body mass index* (BMI) lebih berjumlah 1 subjek (3,10%). Terkait dengan ada/tidak dukungan keluarga, sebagian besar subjek tidak ada dukungan keluarga, yaitu 25 subjek (78,10%) dan 7 subjek (21,90%) yang mendapatkan dukungan keluarga. Sebagian besar subjek memiliki riwayat gangguan mental pada keluarga, yaitu 24 subjek (75,00%) dan 8 subjek (25,00%) yang tidak memiliki riwayat gangguan mental pada keluarga.

B. Deskripsi Variabel

Tabel 2 menunjukkan deskripsi variabel yang diteliti dalam penelitian. Dalam studi yang telah dilakukan, dari 32 subjek rata-rata berusia $32,34 \pm 7,59$ tahun dengan usia termuda 22 tahun dan usia tertua 49 tahun. Pengukuran skor PANSS awal menunjukkan rata-rata skor $150,25 \pm 33,46$ dengan skor PANSS awal terendah 91 dan tertinggi 218. Pengukuran skor PANSS akhir memiliki rata-rata $40,28 \pm 11,30$ dengan skor PANSS akhir terendah 33 dan tertinggi 95.

Tabel 2. Deskripsi Variabel

No	Variabel	N	Min	Maks	Rerata	SD
1	Umur Pasien	32	22	49	32,34	7,59
2	Skor Panss Pre	32	91	218	150,25	33,46
3	Skor Panss Post	32	33	95	40,28	11,30
4	Selisih Skor Panss Pre - Post	32	58	181	109,97	31,03
5	Persentase Selisih Skor Panss	32	0,55	0,83	0,72	0,07
6	Usia Awal Sakit	32	13	30	21,28	5,36
7	Lama Sakit	32	3	33	10,94	7,75
8	Merokok per hari	32	0	36	7,81	7,30
9	Relaps	32	1	18	4,13	3,37
10	Interleukin Pre	32	0,19	1,92	0,30	0,31
11	Interleukin Post	32	0,07	0,33	0,19	0,07
12	Penurunan Interleukin	32	-0,07	1,66	0,12	0,30

Sumber: Lampiran 9

Persentase selisih skor PANSS merupakan persentase perubahan skor PANSS awal dengan akhir. Nilai rata-rata persentase perubahan skor PANSS adalah $0,72 \pm 0,07$ yang artinya persentase perubahan skor PANSS adalah sebesar 72% dengan standar deviasi 7%. Persentase perubahan skor PANSS terendah adalah 0,55 atau 55% dan tertinggi adalah 0,83 atau 83%. Usia awal sakit atau onset usia memiliki rata-rata $21,28 \pm 5,36$ tahun dengan onset usia terendah 13 tahun dan tertinggi 30 tahun. Lama sakit atau lama menderita skizofrenia memiliki rata-rata $10,94 \pm 7,75$ tahun dengan lama sakit minimal 3 tahun dan terlama 33 tahun. Kebiasaan merokok pada subjek memiliki rata-rata $7,81 \pm 7,30$ batang rokok per hari. Paling rendah kebiasaan merokok adalah 0 (tidak merokok) dan tertinggi 36 batang rokok perhari. Frekuensi

kekambuhan atau relaps pada subjek memiliki rata-rata $4,13 \pm 3,37$ kali dengan kekambuhan terendah 1 kali dan tertinggi 18 kali.

Pengukuran kadar interleukin (IL-2) awal (*pre*) terapi pada subjek mendapatkan nilai rata-rata $0,30 \pm 0,31$ pg/ml dengan kadar IL-2 awal (*pre*) terapi terendah 0,19 pg/ml dan tertinggi 1,92 pg/ml. Tingginya standar deviasi pada kadar IL-2 menunjukkan bahwa perbedaan kadar IL-2 pada subjek studi ini sangat besar. Pengukuran kadar IL-2 akhir (*post*) terapi memiliki rata-rata $0,19 \pm 0,07$ pg/ml dengan nilai kadar terendah 0,07 pg/ml dan tertinggi 0,33 pg/ml. Rata-rata penurunan kadar IL-2 adalah $0,12 \pm 0,30$ pg/ml dengan penurunan terendah -0,07 pg/ml dan tertinggi 1,66 pg/ml. Nilai terendah -0,07 menunjukkan bahwa pengukuran kadar IL-2 akhir (*post*) terapi terjadi peningkatan.

C. Sebaran Demografi Subjek Berdasarkan Pemberian Terapi

Tabel 3 menunjukkan sebaran frekuensi demografi subjek skizofrenia menurut pemberian terapi. Jenis kelamin subjek terdistribusi 15 laki-laki dan 1 perempuan di kelompok clozapin, sedangkan subjek 14 laki-laki dan 2 perempuan di kelompok risperidon. Nilai *chi-square* statistik (χ^2) sebesar 0,368 dengan $p = 0,544$ adalah $> 0,05$ menunjukkan sebaran menurut jenis kelamin subjek pada kelompok terapi terdistribusi merata.

Tabel 3. Sebaran Frekuensi Demografi Subjek Menurut Terapi

No	Variabel	Kategori	Terapi		χ^2	p
			Clozapin	Risperidon		
1	Jenis Kelamin	Laki-laki Perempuan	15 1	14 2	0,368	0,544
2	Pendidikan	Tidak Sekolah Sekolah	0 16	2 14	2,133	0,144
3	Bekerja	Bekerja Tidak Bekerja	0 16	2 14	2,133	0,144
4	<i>Boby Mass Index</i>	Normal Tidak Normal	16 0	14 2	2,133	0,144

5	Dukungan Keluarga	Ada Tidak	1 15	6 10	4,571	0,033
6	Riwayat Gangguan Mental pada Keluarga	Ada Tidak	11 5	13 3	0,667	0,414
7	Diagnosis	Skizofrenia paranoid Skizofrenia non paranoid	7 9	2 14	3,865	0,049

Sumber: Lampiran 9

Berdasarkan pendidikan, kelompok clozapin semua pasien memiliki riwayat pendidikan dan tidak ada pasien yang tidak sekolah, sedangkan pada kelompok risperidon 2 pasien tidak sekolah dan 14 pasien sekolah. Nilai *chi-square* statistik (χ^2) pada pendidikan adalah 2,133 dengan $p = 0,144$ adalah $> 0,05$ yang menunjukkan distribusi berdasarkan pendidikan di dua kelompok terapi merata.

Status bekerja pada subjek di kelompok clozapin tidak ada (0) dan tidak bekerja ada 16 subjek sedang pada kelompok risperidon ada 2 subjek pasien yang berstatus bekerja dan 14 subjek tidak bekerja. Nilai *chi-square* statistik (χ^2) pada status bekerja adalah 2,133 dengan $p = 0,144$ adalah $> 0,05$ yang menunjukkan distribusi berdasarkan status bekerja di dua kelompok terapi merata.

Body mass index pada kelompok clozapin semuanya dalam kategori normal 16 subjek, sedangkan pada kelompok risperidon 14 subjek kategori normal, 2 subjek kategori tidak normal. Nilai *chi-square* statistik (χ^2) pada BMI adalah 2,133 dengan $p = 0,144$ adalah $> 0,05$ yang menunjukkan distribusi berdasarkan BMI di dua kelompok terapi merata.

Untuk dukungan keluarga pada kelompok clozapin terdapat 1 subjek yang mendapatkan dukungan keluarga sedangkan 15 subjek tidak ada dukungan keluarga. Di kelompok risperidon 6 subjek mendapatkan dukungan keluarga dan 10 subjek tidak ada dukungan keluarga. Nilai *chi-square* statistik (χ^2) pada dukungan keluarga adalah 4,571 dengan $p = 0,033$ adalah $< 0,05$ yang menunjukkan distribusi berdasarkan dukungan keluarga di dua

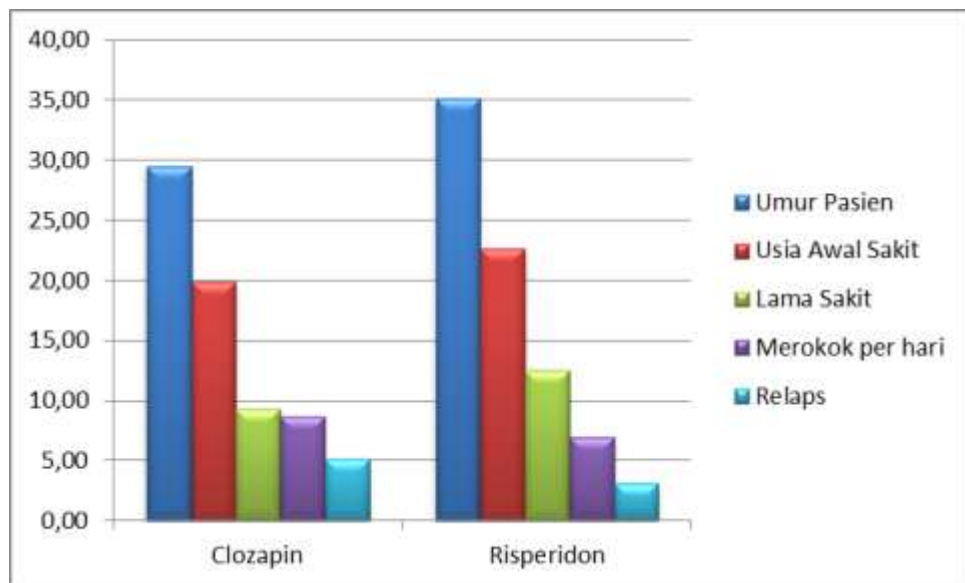
kelompok terapi tidak merata. Terkait dengan dukungan keluarga, kelompok risperidon lebih banyak mendapatkan dukungan keluarga dibanding dengan subjek yang ada pada kelompok clozapin.

Latar belakang gangguan mental pada keluarga, di kelompok clozapin terdapat 11 subjek yang memiliki latar belakang gangguan mental pada keluarga dan 5 subjek yang tidak terdapat latar belakang gangguan mental pada keluarga. Kelompok risperidon terdapat 13 subjek yang memiliki latar belakang gangguan mental pada keluarga dan 3 subjek tidak memiliki latar belakang gangguan mental pada keluarga. Nilai *chi-square* statistik (χ^2) pada riwayat gangguan mental pada keluarga adalah 0,667 dengan $p = 0,414$ adalah $> 0,05$ yang menunjukkan distribusi berdasarkan latar belakang gangguan mental pada keluarga di dua kelompok terapi merata.

Kategori diagnosis kelompok clozapin terdapat 7 subjek dengan diagnosa skizofrenia paranoid dan 2 subjek pada kelompok risperidon. Kelompok clozapin 9 subjek dengan diagnosa skizofrenia non paranoid dan 14 subjek pada kelompok risperidon. Nilai *chi-square* statistik (χ^2) pada kategori diagnosis adalah 3,865 dengan $p = 0,049$ adalah $< 0,05$ yang menunjukkan distribusi berdasarkan kategori diagnosa di dua kelompok terapi tidak merata.

1. Perbandingan Umur, Usia Sakit, Lama Sakit, Merokok, dan Kekambuhan Menurut Terapi

Pada Gambar 7 merupakan grafik perbandingan rata-rata umur subjek di kelompok clozapin dan risperidon. Berdasarkan perbandingan umur subjek, kelompok clozapin memiliki subjek dengan rata-rata umur 29,50 tahun dan pada kelompok risperidon memiliki rata-rata umur 35,19 tahun. Subjek berdasarkan umur, kelompok risperidon dengan rata-rata umur lebih tua dibandingkan subjek yang menerima clozapin.



Gambar 7

Perbandingan Umur Pasien, Usia Awal Sakit, Lama Sakit, Merokok per Hari dan *Relaps*

Pada kelompok clozapin rata-rata onset usia ketika diketahui sakit skizofrenia adalah 19,94 tahun. Pada kelompok risperidon rata-rata onset usia ketika subjek diketahui sakit skizofrenia adalah 22,63 tahun. Dengan demikian, onset usia subjek ketika diketahui sakit skizofrenia lebih muda di kelompok clozapin dibandingkan kelompok risperidon. Pada kelompok clozapin rata-rata lama sakit skizofrenia adalah 9,31 tahun. Sedangkan pada kelompok risperidon rata-rata lama sakit skizofrenia adalah 12,56 tahun. Berdasarkan hasil ini maka kelompok risperidon memiliki rata-rata lama sakit lebih lama dibandingkan pada subjek pada kelompok clozapin. Subjek kelompok clozapin rata-rata mempunyai kebiasaan merokok 8,69 batang rokok per hari. Pada kelompok risperidon rata-rata kebiasaan merokoknya adalah 6,94 batang rokok per hari. Dengan demikian subjek yang ada pada kelompok clozapin memiliki rata-rata kebiasaan merokok lebih besar dibandingkan subjek kelompok risperidon. Subjek kelompok clozapin angka kekambuhan adalah 5,13 kali. Pada subjek dengan kelompok risperidon angka kekambuhan adalah 3,13 kali. Dengan

demikian, kelompok clozapin memiliki rata-rata kekambuhan lebih sering dibandingkan dengan kelompok risperidon

Perbandingan-perbandingan tersebut, hanya umur subjek yang memiliki perbedaan signifikan antara kelompok clozapin dan risperidon. Tabel 4 menunjukkan hasil uji beda rata-rata pada perbandingan umur pasien, diagnosis, usia awal sakit, lama sakit, merokok per hari dan *relaps*. Umur pasien memiliki nilai t statistik 2,254 dengan $p = 0,032$ adalah $< 0,05$ yang menunjukkan bahwa perbedaan umur pasien antara kelompok clozapin dan risperidon adalah signifikan.

Tabel 4. Hasil Uji Beda Rata-Rata pada Umur, Usia Awal Sakit, Lama Sakit, Merokok, dan *Relaps*

Variabel	Clozapin	Risperidon	t stat	p
Umur Pasien	29,50 ± 5,33	35,19 ± 8,57	2,254	0,032
Usia Awal Sakit	19,94 ± 3,79	22,63 ± 6,42	1,443	0,159
Lama Sakit	9,31 ± 5,22	12,56 ± 9,54	1,195	0,241
Merokok per hari	8,69 ± 8,82	6,94 ± 5,53	0,672	0,507
<i>Relaps</i>	5,13 ± 4,47	3,13 ± 1,15	1,733	0,093

Sumber: Lampiran 9

Usia awal sakit memiliki nilai t statistik 1,443 dengan $p = 0,159$ adalah $> 0,05$ yang menunjukkan bahwa perbedaan usia awal sakit antara kelompok clozapin dan risperidon adalah tidak signifikan. Lama sakit memiliki nilai t statistik 1,195 dengan $p = 0,241$ adalah $> 0,05$ yang menunjukkan bahwa perbedaan lama sakit antara kelompok clozapin dan risperidon adalah tidak signifikan. Merokok per hari memiliki nilai t statistik 0,672 dengan $p = 0,507$ adalah $> 0,05$ yang menunjukkan bahwa perbedaan kebiasaan merokok per hari antara kelompok clozapin dan risperidon adalah tidak signifikan. Angka kekambuhan atau *Relaps* memiliki nilai t statistik 1,733 dengan $p = 0,093$ adalah $> 0,05$ yang menunjukkan bahwa perbedaan angka *relaps* antara kelompok clozapin dan risperidon adalah tidak signifikan.

2. Perbandingan Skor PANSS dan Kadar IL-2 Pada Clozapin dan Risperidon

Tabel 5 menunjukkan hasil uji normalitas pada penurunan IL-2 untuk kelompok clozapin dan risperidon. Berdasarkan hasil uji normalitas dengan *Kolmogorov-Smirnov* dan *Shapiro-Wilk* penurunan IL-2 pada kelompok clozapin dan risperidon distribusinya tidak terdistribusi normal ($p < 0,05$).

Tabel 5. Hasil Uji Normalitas Penurunan IL-2

Terapi	<i>Kolmogorov-Smirnov</i>			<i>Shapiro-Wilk</i>		
	<i>Statistic</i>	Df	Sig.	<i>Statistic</i>	df	Sig.
Clozapin	0,420	16	0,000	0,408	16	0,000
Risperidon	0,249	16	0,009	0,817	16	0,005

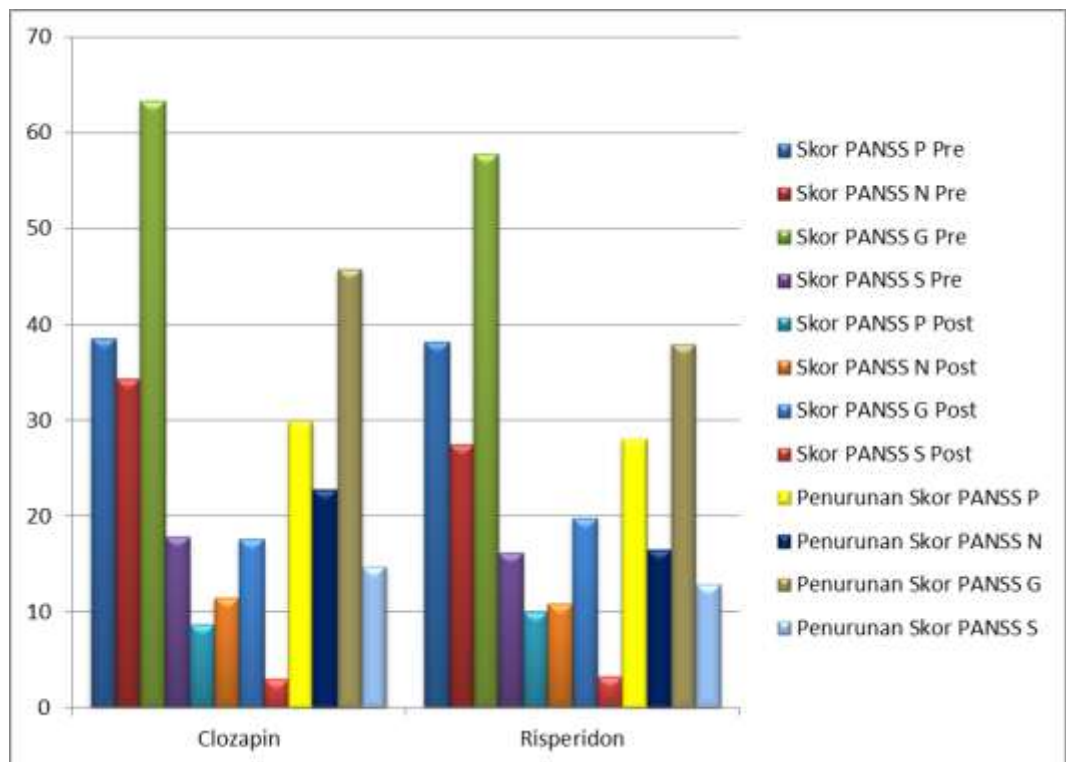
Tabel 6 menunjukkan hasil uji normalitas pada skor PANSS (N, P, G, S) untuk kelompok clozapin dan risperidon. Berdasarkan hasil uji normalitas dengan *Kolmogorov-Smirnov* dan *Shapiro-Wilk* skor PANSS (N, P, G, S) pada kelompok clozapin dan risperidon distribusinya tidak terdistribusi normal ($p < 0,05$). Baik pada penurunan kadar IL-2 dan skor PANSS (N, P, G, S) tidak terdistribusi normal, maka analisis parametrik (uji beda rata-rata dengan t test) tidak dapat dilaksanakan dan sebagai alternatifnya dipilih analisis non parametrik (*mann-whitney*).

Tabel 6. Hasil Uji Normalitas Skor PANSS (N, P, G, S)

Terapi	<i>Kolmogorov-Smirnov</i>			<i>Shapiro-Wilk</i>		
	<i>Statistic</i>	df	Sig.	<i>Statistic</i>	df	Sig.
Clozapin (N)	0,248	32	0,000	0,807	32	0,000
Risperidon (N)	0,264	32	0,000	0,833	32	0,000
Clozapin (P)	0,159	32	0,039	0,861	32	0,001
Risperidon (P)	0,183	32	0,008	0,894	32	0,004
Clozapin (G)	0,257	32	0,000	0,84	32	0,000
Risperidon (G)	0,255	32	0,000	0,846	32	0,000
Clozapin (S)	0,268	32	0,000	0,741	32	0,000
Risperidon (S)	0,308	32	0,000	0,798	32	0,000

Perbandingan skor PANSS *pre*, *post*, dan penurunan dari masing-masing gejala (positif, negatif, psikopatologi umum, dan agresi) dapat dilihat pada Gambar 8. Berdasarkan skor PANSS gejala positif, rata-rata skor pada kelompok clozapin pada saat awal (*pre*) pengukuran lebih tinggi dari pada kelompok risperidon, yaitu $38,56 \pm 6,48$ pada kelompok clozapin dan $38,13 \pm 9,89$ pada kelompok risperidon. Pada saat pengukuran akhir (*post*), skor PANSS gejala positif pada kelompok clozapin memiliki rata-rata lebih rendah dari pada rata-rata kelompok risperidon, yaitu $8,69 \pm 1,70$ pada kelompok clozapin dan $10,06 \pm 3,82$ pada kelompok risperidon. Dengan demikian, penurunan skor PANSS gejala positif pada kelompok clozapin lebih besar dari pada kelompok risperidon, yaitu $29,88 \pm 6,93$ pada kelompok clozapin dan $28,06 \pm 9,52$ pada kelompok risperidon.

Skor PANSS gejala negatif, rata-rata skor pada kelompok clozapin pada saat awal (*pre*) terapi pengukuran lebih tinggi dari pada kelompok risperidon, yaitu $34,31 \pm 10,98$ pada kelompok clozapin dan $27,44 \pm 8,14$ pada kelompok risperidon. Pada saat pengukuran akhir (*post*) terapi, skor PANSS gejala negatif pada kelompok clozapin memiliki rata-rata lebih tinggi dari pada rata-rata kelompok risperidon, yaitu $11,50 \pm 3,74$ pada kelompok clozapin dan $10,81 \pm 4,65$ pada kelompok risperidon. Penurunan skor PANSS gejala negatif pada kelompok clozapin lebih besar dari pada kelompok risperidon, yaitu $22,81 \pm 10,23$ pada kelompok clozapin dan $16,63 \pm 6,52$ pada kelompok risperidon.



Gambar 8
Penbandingan Skor PANSS (P, N, G, S) Pengukuran Awal dan Akhir
pada Kelompok Clozapin dengan Risperidon

Skor PANSS gejala psikopatologi umum, rata-rata skor pada kelompok clozapin pada saat awal (*pre*) terapi lebih tinggi dari pada kelompok risperidon, yaitu $63,38 \pm 13,48$ pada kelompok clozapin dan $57,81 \pm 16,91$ pada kelompok risperidon. Pada saat pengukuran akhir (*post*), skor PANSS gejala psikopatologi umum pada kelompok clozapin memiliki rata-rata lebih rendah dari pada rata-rata kelompok risperidon, yaitu $17,56 \pm 1,71$ pada kelompok clozapin dan $19,81 \pm 6,28$ pada kelompok risperidon. Penurunan skor PANSS gejala psikopatologi umum pada kelompok clozapin lebih besar dari pada kelompok risperidon, yaitu $45,81 \pm 13,42$ pada kelompok clozapin dan $38,00 \pm 13,87$ pada kelompok risperidon.

Skor PANSS gejala agresi, rata-rata skor pada kelompok clozapin pada saat awal (*pre*) terapi lebih tinggi dari pada kelompok risperidon,

yaitu $17,81 \pm 3,19$ pada kelompok clozapin dan $16,19 \pm 5,46$ pada kelompok risperidon. Pada saat pengukuran akhir (*post*) terapi, skor PANSS gejala agresi pada kelompok clozapin memiliki rata-rata lebih rendah dari pada rata-rata kelompok risperidon, yaitu $3,00 \pm 0,00$ pada kelompok clozapin dan $3,25 \pm 0,77$ pada kelompok risperidon. Penurunan skor PANSS gejala agresi pada kelompok clozapin lebih besar dari pada kelompok risperidon, yaitu $14,81 \pm 3,19$ pada kelompok clozapin dan $12,94 \pm 5,42$ pada kelompok risperidon.

Tabel 7. Hasil Uji Beda Skor PANSS (P, N, G, S) pada Kelompok Terapi Clozapin dan Risperidon

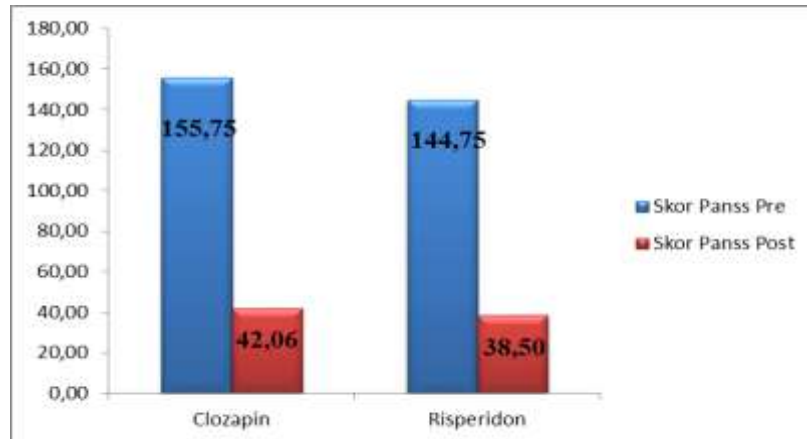
Kelompok	Skor PANSS	Sebelum	Sesudah	Z stats	p
Clozapin	Skor PANSS P	$38,56 \pm 6,48$	$8,69 \pm 1,70$	4,856	0,000
	Skor PANSS N	$34,31 \pm 10,98$	$11,50 \pm 3,74$	4,575	0,000
	Skor PANSS G	$63,38 \pm 13,48$	$17,56 \pm 1,71$	4,813	0,000
	Skor PANSS S	$17,81 \pm 3,19$	$3,00 \pm 0,00$	5,106	0,000
Risperidon	Skor PANSS P	$38,13 \pm 9,89$	$10,06 \pm 3,82$	4,905	0,000
	Skor PANSS N	$27,44 \pm 8,14$	$10,81 \pm 4,65$	4,844	0,000
	Skor PANSS G	$57,81 \pm 16,91$	$19,81 \pm 6,28$	4,867	0,000
	Skor PANSS S	$16,19 \pm 5,46$	$3,25 \pm 0,77$	5,168	0,000

Sumber: Lampiran 9

Tabel 7 menunjukkan hasil uji beda rata-rata skor PANSS (P, N, G, S) dengan menggunakan pendekatan *mann-whitney* pada kelompok clozapin dan risperidon. Berdasarkan hasil uji beda rata-rata ditemukan penurunan yang signifikan ($p < 0,05$) pada semua aspek skor PANSS baik pada kelompok clozapin dan risperidon.

Gambar 9 menunjukkan skor PANSS *pre* dan *post* terapi pada kelompok clozapin dan risperidon. Pada kelompok clozapin skor PANSS *pre* terapi rata-ratanya adalah 155,75 dan skor PANSS *post* terapi memiliki rata-rata 42,06. Pada kelompok risperidon skor PANSS *pre* terapi rata-ratanya adalah 144,75 dan skor PANSS *post* terapi memiliki rata-rata 38,50. Skor PANSS baik pada kelompok clozapin maupun

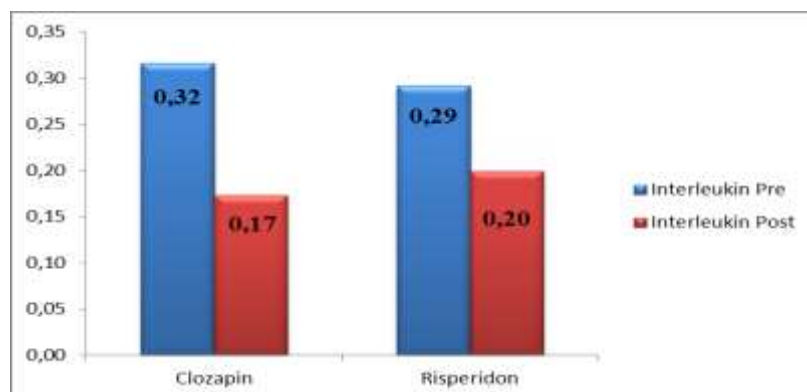
risperidon menunjukkan penurunan setelah dilakukan terapi. Hal ini menunjukkan bahwa terdapat perbaikan skor PANSS pada subjek setelah diberikan terapi clozapin maupun risperidon.



Gambar 9

Skor PANSS *Pre* dan *Post* Terapi Kelompok Clozapin dan Risperidon

Gambar 10 menunjukkan kadar IL-2 *pre* dan *post* terapi pada kelompok clozapin dan risperidon. Pada kelompok clozapin kadar IL-2 *pre* terapi rata-ratanya adalah 0,32 dan kadar IL-2 *post* terapi memiliki rata-rata 0,17. Pada kelompok risperidon kadar IL-2 *pre* terapi rata-ratanya adalah 0,29 dan kadar IL-2 *post* terapi memiliki rata-rata 0,20. Kadar IL-2 baik pada kelompok clozapin maupun risperidon menunjukkan penurunan setelah dilakukan terapi. Hal ini menunjukkan bahwa terdapat perbaikan pada pasien setelah diberikan terapi clozapin maupun risperidon.



Gambar 10

Kadar IL-2 *Pre* dan *Post* Terapi Kelompok Clozapin dan Risperidon

Berdasarkan hasil tersebut terapi clozapin dan risperidon sama-sama mampu memberikan perbaikan kepada pasien skizofrenia berdasarkan skor PANSS. Hasil ini sekaligus memberikan konfirmasi seperti penelitian sebelumnya (Meltzer, 2010; Zhang *et al.*, 2003; Tourjman *et al.*, 2012) bahwa penurunan skor PANSS mengindikasikan keberhasilan terapi.

Tabel 8 menunjukkan hasil uji beda rata-rata kadar IL-2 *pre* dan *post* terapi pada kelompok clozapin dan risperidon. Secara keseluruhan dari 32 subjek skizofrenia, perubahan kadar IL-2 memiliki Z statistik 2,485 dengan $p = 0,013$ adalah $< 0,05$ yang menunjukkan bahwa perubahan kadar IL-2 adalah signifikan. Pada kelompok clozapin, perubahan kadar IL-2 memiliki Z statistik 1,653 dengan $p = 0,098$ adalah $> 0,05$ yang menunjukkan bahwa perubahan kadar IL-2 pada kelompok clozapin adalah tidak signifikan. Pada kelompok risperidon, perubahan kadar IL-2 memiliki Z statistik 1,975 dengan $p = 0,048$ adalah $< 0,05$ yang menunjukkan bahwa perubahan kadar IL-2 pada kelompok risperidon adalah signifikan.

Tabel 8. Hasil Uji Beda Rata-Rata pada Kadar IL-2

Variabel	IL-2		Z stats	p
	Sebelum	Sesudah		
Keseluruhan	$0,304 \pm 0,313$	$0,186 \pm 0,072$	2,485	0,013
Clozapin	$0,316 \pm 0,427$	$0,173 \pm 0,072$	1,653	0,098
Risperidon	$0,292 \pm 0,143$	$0,199 \pm 0,072$	1,975	0,048

Sumber: Lampiran 9

Meskipun penurunan kadar IL-2 pada kelompok clozapin sedikit lebih tinggi daripada kelompok risperidon, namun hasil statistik menunjukkan penurunan IL-2 kelompok clozapin tidak signifikan. Hal ini disebabkan karena pada kelompok clozapin jumlah subjek yang mengalami perbaikan dalam hal penurunan kadar IL-2 lebih sedikit dibanding pada subjek yang ada pada kelompok risperidon. Tabel 9 menunjukkan tabulasi silang antara jumlah subjek dengan penurunan IL-2 pada kelompok clozapin dan risperidon. Pada kelompok clozapin dari 16

subjek dengan kadar IL-2 mengalami penurunan sebanyak 7 subjek sedangkan 9 subjek tidak didapatkan penurunan kadar IL-2. Sebaliknya pada kelompok risperidon, subjek yang mengalami penurunan kadar IL-2 sebanyak 9 subjek dan yang tidak mengalami penurunan kadar IL-2 sebanyak 7 subjek.

Tabel 9. Penurunan Kadar IL-2 pada Subjek Skizofrenia pada Kelompok Clozapin dan Risperidon

Terapi	Kategori Penurunan Interleukin		Total
	Tidak Menurun	Menurun	
Clozapin	9	7	16
Risperidon	7	9	16
Total	16	16	32

Sumber: Lampiran 9

Korelasi penurunan kadar IL-2 dengan penurunan skor PANSS (P, N, G, S) dan penurunan skor PANSS total tidak ada yang signifikan (lihat Tabel 10). Korelasi antara penurunan kadar IL-2 dengan penurunan skor PANSS P memiliki koefisien korelasi 0,017 ($p = 0,927 > 0,05$), dengan hasil ini antara penurunan kadar IL-2 dengan penurunan skor PANSS P tidak terkorrelasi signifikan. Korelasi antara penurunan kadar IL-2 dengan penurunan skor PANSS N memiliki koefisien korelasi -0,082 ($p = 0,655 > 0,05$), dengan hasil ini antara penurunan kadar IL-2 dengan penurunan skor PANSS N tidak terkorrelasi signifikan. Korelasi antara penurunan kadar IL-2 dengan penurunan skor PANSS G memiliki koefisien korelasi 0,127 ($p = 0,488 > 0,05$), dengan hasil ini antara penurunan kadar IL-2 dengan penurunan skor PANSS G tidak terkorrelasi signifikan. Korelasi antara penurunan kadar IL-2 dengan penurunan skor PANSS S memiliki koefisien korelasi 0,157 ($p = 0,390 > 0,05$), dengan hasil ini antara penurunan kadar IL-2 dengan penurunan skor PANSS S tidak terkorrelasi signifikan. Korelasi antara penurunan kadar IL-2 dengan penurunan skor PANSS total memiliki koefisien korelasi 0,069 ($p = 0,709 > 0,05$), dengan hasil ini antara penurunan kadar IL-2 dengan penurunan skor PANSS total tidak terkorrelasi signifikan.

Tabel 10. Hasil Korelasi Penurunan Kadar IL-2 dengan Penurunan Skor PANSS

Korelasi	Penurunan Kadar IL-2	p
Penurunan skor PANSS P	0,017	0,927
Penurunan skor PANSS N	-0,082	0,655
Penurunan skor PANSS G	0,127	0,488
Penurunan skor PANSS S	0,157	0,390
Penurunan skor PANSS Total	0,069	0,709

Pada analisis multivariat dilakukan untuk menganalisis faktor-faktor yang mempengaruhi penurunan IL-2. Sebagai variabel terikat adalah penurunan IL-2 dengan variabel bebas umur pasien, jenis kelamin, penurunan skor PANSS (P, N, G, S), usia awal sakit, dukungan keluarga, riwayat gangguan mental dalam keluarga, merokok, dan *relaps*. Analisis regresi dilakukan dengan pendekatan *backward* dimana variabel bebas yang tidak signifikan secara otomatis dikeluarkan dari analisis.

Tabel 11. Hasil Full Model Analisis Regresi Linier Berganda Faktor-faktor yang Mempengaruhi Penurunan IL-2

Variabel	Koefisien	std.error	t stats	p
Konstanta	-1,126	0,599	-1,879	0,076
Umur Pasien	0,007	0,008	0,847	0,407
Jenis Kelamin	0,725	0,202	3,584	0,002
Usia Awal Sakit	-0,006	0,011	-0,574	0,573
Dukungan Keluarga	0,134	0,143	0,938	0,360
Riwayat Gangguan Mental pada Keluarga	-0,283	0,123	-2,301	0,033
Merokok per hari	0,004	0,007	0,587	0,564
<i>Relaps</i>	0,018	0,016	1,122	0,276
Penurunan Skor PANSS P	0,000	0,011	0,033	0,974
Penurunan Skor PANSS N	-0,012	0,011	-1,056	0,304
Penurunan Skor PANSS G	0,005	0,005	1,085	0,292
Penurunan Skor PANSS S	0,022	0,018	1,246	0,228
Kategori Diagnosis	0,048	0,213	0,225	0,824

Sumber: Lampiran 10

Tabel 11 menunjukkan hasil full model analisis regresi berganda faktor-faktor yang mempengaruhi penurunan IL-2. Faktor-faktor yang tidak mempengaruhi signifikan dengan $p > 0,05$ secara bertahap dikeluarkan dari model sampai model menemukan faktor-faktor yang mempengaruhi secara signifikan penurunan IL-2. Tabel 12 menunjukkan hasil analisis regresi linier berganda pada faktor-faktor yang mempengaruhi penurunan IL-2 subjek skizofrenia.

Tabel 12. Hasil Analisis Regresi Linier Berganda pada Penurunan IL-2

Variabel	Koefisien	<i>Std. Error</i>	<i>t stats</i>	p
Konstanta	-0,552	0,231	-2,39	0,024
Jenis Kelamin	0,650	0,144	4,522	0,000
Penurunan skor PANSS N	-0,013	0,006	-2,098	0,046
Penurunan skor PANSS G	0,009	0,004	2,562	0,017
Riwayat Gangguan Mental pada Keluarga	-0,222	0,097	-2,295	0,030
<i>Relaps</i>	0,029	0,012	2,389	0,024
<i>R square</i>	0,538			
<i>F stats (p)</i>	6,053 (0,001)			

Sumber: Lampiran 10

Jenis kelamin memiliki koefisien regresi 0,650 dengan t statistik 4,522 ($p = 0,000$ adalah $< 0,05$). Dalam hal ini jenis kelamin pasien berpengaruh signifikan pada penurunan kadar IL-2. Dengan hasil ini, dapat dijelaskan bahwa penurunan IL-2 pada subjek dengan jenis kelamin perempuan 0,650% lebih tinggi dibanding dengan subjek laki-laki.

Penurunan skor PANSS gejala negatif memiliki koefisien regresi -0,013 dengan t statistik 2,098 ($p = 0,046$ adalah $< 0,05$). Dalam hal ini penurunan skor PANSS gejala negatif berpengaruh negatif signifikan pada penurunan kadar IL-2. Pengaruh negatif pada penurunan skor PANSS gejala negatif menunjukkan bahwa semakin besar penurunan skor PANSS pada gejala negatif semakin sedikit penurunan kadar IL-2.

Penurunan skor PANSS gejala psikopatologi umum memiliki koefisien regresi 0,009 dengan t statistik 2,562 ($p = 0,017$ adalah $< 0,05$). Dalam hal ini penurunan skor PANSS gejala psikopatologi umum

berpengaruh positif signifikan pada penurunan kadar IL-2. Pengaruh positif pada penurunan skor PANSS gejala psikopatologi umum menunjukkan bahwa semakin besar penurunan skor PANSS pada gejala psikopatologi umum semakin besar pula penurunan pada kadar IL-2.

Riwayat gangguan mental pada keluarga memiliki koefisien regresi $-0,222$ dengan t statistik $2,295$ ($p = 0,030$ adalah $< 0,05$). Dalam hal ini riwayat gangguan mental pada keluarga berpengaruh negatif signifikan pada penurunan kadar IL-2. Tidak adanya riwayat gangguan mental pada keluarga menyebabkan penurunan IL-2 semakin tinggi. Subjek dengan tidak adanya riwayat gangguan mental pada keluarga memiliki penurunan IL-2 $0,222\%$ lebih besar dibanding subjek yang memiliki riwayat gangguan mental pada keluarga.

Relaps atau kekambuhan memiliki koefisien regresi $0,029$ dengan t statistik $2,389$ ($p = 0,024$ adalah $< 0,05$). Dalam hal ini *relaps* berpengaruh positif signifikan pada penurunan kadar IL-2. Semakin tinggi angka kekambuhan pasien maka semakin besar penurunan kadar IL-2.

Dari faktor-faktor yang mempengaruhi penurunan kadar IL-2 pada subjek skizofrenia, hanya jenis kelamin dan riwayat gangguan mental pada keluarga yang memiliki pengaruh yang kuat. Meskipun dukungan keluarga dan skor PANSS *pre* terapi tidak signifikan (pada taraf kepercayaan 95%), namun masih dipandang signifikan dalam taraf kepercayaan 90% . Dengan demikian, kedua faktor ini yaitu dukungan keluarga dan skor PANSS *pre* terapi dapat dipandang mempengaruhi penurunan IL-2 meskipun pengaruhnya lemah. Terutama pada faktor dukungan keluarga, dimana berdasarkan hasil analisis bivariat kelompok risperidon yang memiliki dukungan keluarga lebih banyak ditemukan sedikit lebih efektif terkait dalam penurunan kadar IL-2 dibandingkan pada kelompok clozapin.

BAB V

PEMBAHASAN

A. Pembahasan

Telah dilakukan studi untuk mengetahui keefektifan terapi pada subjek skizofrenia dengan pemberian clozapin dibandingkan risperidon terhadap PANSS dan kadar IL-2 pada pasien skizofrenia kronis eksaserbasi akut. Studi dilaksanakan di RSJD Arif Zainudin Surakarta pada bulan Maret-Mei 2016. Pada studi ini menggunakan desain studi *Randomized Controled Trial* (RCT) merupakan studi yang menggunakan subjek sesungguhnya yang kemudian dibagi atas dua kelompok yang diberikan intervensi. Dua kelompok terapi, clozapin dan risperidon dilaksanakan pada 32 subjek penderita skizofrenia. Masing-masing kelompok terapi terdiri dari 16 subjek yang dipilih secara *random sampling*. Total 29 subjek laki-laki dan 3 subjek perempuan dilibatkan dalam studi ini, yang terdiri dari 15 subjek laki-laki dan 1 subjek perempuan mendapatkan terapi clozapin dan 14 subjek laki-laki dan 2 subjek perempuan mendapatkan terapi risperidon.

Berdasarkan analisis sebaran antara kelompok subjek yang mendapatkan terapi clozapin dan risperidon, hanya variabel dukungan keluarga yang memiliki perbedaan, dimana pada kelompok risperidon memiliki jumlah subjek lebih banyak yang mendapatkan dukungan keluarga dibandingkan dengan kelompok clozapin. Umur subjek juga memiliki perbedaan signifikan antara kelompok clozapin dan risperidon, dimana kelompok risperidon memiliki rata-rata umur lebih tua dibandingkan kelompok clozapin.

Terdapat perbedaan signifikan antara hasil penurunan kadar IL-2 maupun skor PANSS pada kelompok clozapin dan risperidon. Namun demikian, dari hasil uji beda *pair sample test* menunjukkan penurunan yang signifikan pada skor PANSS untuk kelompok clozapin dan risperidon. Namun pada kadar IL-2 penurunan signifikan hanya terjadi pada kelompok risperidon, sedangkan pada kelompok clozapin tidak menunjukkan penurunan kadar IL-2 yang signifikan. Tidak ditemukan pula korelasi signifikan antara penurunan

kadar IL-2 dengan penurunan skor PANSS, dimana hasil uji korelasi menunjukkan hasil yang tidak signifikan.

Berdasarkan hasil analisis regresi ditemukan faktor-faktor yang mempengaruhi penurunan kadar IL-2 di antaranya adalah jenis kelamin, penurunan skor PANSS gejala negatif, penurunan skor PANSS gejala psikopatologi umum, riwayat gangguan mental pada keluarga, dan kekambuhan (*relaps*). Studi ini tidak menemukan penurunan produksi IL-2 pada subjek skizofrenia berdasarkan onset usia, serupa dengan studi yang dilakukan sebelumnya oleh Ganguli *et al.*, (1995), yang mana studi Ganguli ada korelasi positif antara produksi IL-2 dengan onset usia, dimana rendahnya produksi IL-2 pada onset usia muda, mengindikasikan bahwa IL-2 sebagai marker tingkat keparahan pada skizofrenia. Studi yang dilakukan penulis ini serupa dengan temuan Arolt *et al.*, (2000), dimana onset usia tidak mempengaruhi penurunan produksi IL-2.

Terkait dengan korelasi antara penurunan kadar IL-2 dengan gejala positif menurut Kim *et al.*, (1998), dalam hasil studi ini menemukan hal sebaliknya dimana gejala negatif berpengaruh negatif signifikan pada penurunan produksi IL-2 dan gejala psikopatologi umum berpengaruh positif pada penurunan produksi IL-2.

Adanya riwayat gangguan mental pada keluarga memberikan hasil serupa dengan studi Paul-Samojedny *et al.*, (2013), dimana faktor genetik salah satu faktor yang menjelaskan etiopatogenetis dari skizofrenia. Sama halnya dengan studi yang dilakukan oleh Rapaport *et al.*, (1994) telah melaporkan bahwa pasien skizofrenia ras *Caucasian* dan kontrol secara signifikan memiliki tingkat serum IL-2R lebih tinggi dari pasien di Korea. Hipotesis bahwa perbedaan ini mencerminkan beberapa jenis perbedaan dasar dalam parameter kekebalan antara ras kelompok, seperti yang biasa terlihat pada frekuensi *human leukocyte antigen* (HLA). Oleh karena itu Kim *et al.*, menyarankan perlu studi heterogenitas ras dalam sistem imun pada gangguan psikiatri (Kim, 1995).

Menurut Lin *et al.*, (2010), masih banyak kekurangan dalam beberapa penelitian mengenai keterlibatan sitokin dalam pathogenesis skizofrenia, salah satunya yaitu jenis kelamin. Pelepasan sitokin pro inflamasi lebih tinggi ditemukan pada laki-laki dibandingkan wanita. Namun masih diperlukan penelitian lebih lanjut karena pada penelitian lainnya ditemukan bahwa pasien skizofrenia wanita memiliki kadar IL-2 yang lebih tinggi dikarenakan adanya peningkatan lipopolisakarida (LPS) yang menstimulasi produksi IL-2 (Miller *et al.*, 2011) .

Menurut Kuloglu *et al.*, (2011) terdapat perbedaan yang signifikan antara kadar IL-2 pada pasien dengan diagnosis subtipen residual, paranoid, hebrefenik, tak terinci dan skizofrenia lainnya, dan perbedaan ini sangat signifikan bila dibandingkan dengan kontrol yaitu kelompok yang sehat. Wilke *et al.*, (1996) menemukan bahwa produksi IL-2 menunjukkan kecenderungan yang menurun pada pasien skizofrenia paranoid, tetapi tidak pada skizofrenia residual. Studi yang dilakukan Zhang *et al.*, (2002) menunjukkan kadar IL-2 meningkat pada skizofrenia kronis, dan juga melaporkan bahwa terjadi disfungsi interaksi antara sitokin yang berbeda pada pasien skizofrenia.

Studi yang dilakukan oleh Schooler *et al.*, (2016) yang menggunakan studi *randomized controle trial* (RCT), *double blind* selama 29 minggu bahwa clozapin ada perbaikan yang signifikan secara global dan peningkatan gejala negatifnya dibandingkan yang diberikan terapi risperidon, dan adanya perbedaan yang signifikan dalam efek sampingnya yaitu risperidon memiliki efek hipersalivasi yang lebih besar dibandingkan clozapin. Clozapin sering dipakai untuk pengobatan pasien yang resisten pengobatan karena efikasinya yang lebih global dibandingkan risperidon. Temuan ini menunjukkan bahwa clozapin tidak harus untuk pasien yang sakit berat, untuk pengobatan yang resisten, tetapi clozapin ini bisa sebagai pilihan atau alternatif untuk pasien yang gejalanya sangat mengganggu. Studi diatas, menurut Scholer sesuai dengan studi yang dilakukan saat ini oleh penulis bahwa subjek yang diberikan terapi clozapin, penurunan skor PANSS gejala negatif pada

kelompok clozapin lebih besar dari pada kelompok risperidon, dan penurunan skor PANSS gejala psikopatologi umum pada kelompok clozapin lebih besar dari pada kelompok risperidon.

Hasil studi ini menunjukkan bahwa baik risperidon dan clozapin menghasilkan efek dalam pengurangan gejala positif, yang mungkin dikaitkan dengan efek obat dan konsentrasi serum IL-2. Ada pendapat yang berbeda bahwa pasien skizofrenia antara konsentrasi IL-2 dan gejala positif pada awalnya bertentangan dengan studi yang dilakukan oleh Kim *et al.*, Kemungkinan alasan perbedaan ini mungkin terkait dengan status klinis pasien, minum obat teratur minimal 6 bulan, terlambat/tidak minum obat selama 2 minggu, durasi penyakitnya, usia. Namun, pemahaman lebih lanjut dari interaksi antara gejala positif, sistem dopaminergik, dan perubahan konsentrasi IL-2 pada skizofrenia harus dipertimbangkan bahwa ini kemungkinan ada epiphenomenon-yaitu, sitokin dapat meningkatkan respon terhadap agitasi bukan di menanggapi gejala psikotik (Zhang. *et al.*, 2003).

Terapi dengan menggunakan clozapin dan risperidon sama-sama efektif untuk terapi pasien skizofrenia kronis eksaserbasi akut. Hal ini menunjukkan bahwa terdapat perbaikan skor PANSS pada subjek setelah diberikan terapi clozapin maupun risperidon. Berbeda dengan temuan Chanpattana (2007), dimana clozapin merupakan terapi yang baik bagi pasien skizofrenia, tidak menyebutkan dosis berapa yang menurunkan kadar IL-2. Bahkan dalam studi ini menunjukkan penurunan produksi IL-2 signifikan terjadi pada penderita skizofrenia yang mendapatkan terapi dengan risperidon.

Dalam memberikan terapi tetap harus memperhatikan perbaikan secara klinis. Pemberian terapi clozapin terbukti efektif memperbaiki gejala negatif, kejadian bunuh diri, agresifitas, kekambuhan, dan *rehospitalization*. Meskipun adanya bukti keefektifan terapi clozapin, dalam peresepannya masih rendah baik itu dari pasiennya terkait dengan efek sampingnya dan tidak mau dalam keteraturan pemeriksaan darah secara rutin untuk *monitoring* nilai neutrofil dan lekositnya. Selain itu juga oleh dokternya sendiri yaitu clozapophobia, karena efek sampingnya clozapin dan hal-hal yang perlu diperhatikan dalam

penatalaksanaan clozapin. Baru-baru ini FDA mengumumkan persyaratan dan pemantauan dalam pemberian clozapin, peresepannya dan pasien yang menerima terapi clozapin dengan judul *Risk evaluation and mitigation strategy for clozapine* (REMS). Dengan bantuan REMS ini tidak akan ada lagi keragu-raguan dalam memberikan terapi clozapin dengan pendataan dan *monitoring*, FDA mengembangkan sistem registrasi terpusat, yang mana FDA dengan adanya REMS ini bertujuan untuk memastikan bahwa manfaat dari clozapin yang lebih besar daripada efek sampingnya yaitu penurunan netrofil yang parah (Cetin., 2016).

Dalam studi ini bahwa kelompok yang mendapatkan terapi clozapin lebih banyak yang mengkonsumsi rokok dibandingkan dengan kelompok risperidon, menurut pendapat Zhang *et al.*, (2008) dalam studinya bahwa merokok bisa mempengaruhi kadar sitokin, karena rokok suatu mitogen yang bisa menstimulasi meningkatnya produksi IL-2. Banyak faktor-faktor lainnya yang bisa mempengaruhi sitokin, seperti infeksi maternal, defisiensi besi, defisiensi *zinc*, dan penyakit yang kronis itu sendiri (Meyer, 2011). Pada studi longitudinal yang dilakukan pada tikus bahwa penyakit yang kronis bila dilakukan brain imaging sudah ada abnormalitas pada fungsi otak karena sudah ada perubahan pada neuroanatomi dan neurokimia.

Hasil studi ini sama seperti temuan dari studi Zhang *et al.*, (2003) bahwa risperidon dapat mengurangi peningkatan serum IL-2 pada skizofrenia. Tampaknya bahwa pengobatan neuroleptik mungkin membantu untuk menormalkan tingkat serum IL-2. Ada beberapa bukti bahwa obat antipsikotik mungkin memiliki efek immunosupresif. Dalam studi in vitro menunjukkan bahwa obat antipsikotik termasuk clozapin secara signifikan menekan mitogen-diinduksi limfosit proliferasi dan produksi IL-2, IL-4, dan IFN- γ . Efek ini mungkin dimediasi melalui penghambatan produksi IL-2 oleh diaktifkan T *lymphocytes* (Zhang *et al.*, 2003). Dalam studi lainnya mengatakan bahwa antipsikotik mungkin memiliki efek anti-inflamasi pada pengaktifan mikroglia. Dalam studi menunjukkan bahwa peradangan saraf, immunogenetik, gangguan neurodegeneratif, infeksi, genetik pada studi DNA

pada pasien skizofrenia konsentrasi serum IL-2 meningkat (Monji, 2009). Dalam studi yang dilakukan Lin *et al.*, (2010), terdapat penurunan yang signifikan setelah diberikan terapi clozapin, olanzapin dan risperidon setelah 6 minggu.

B. Keterbatasan Penelitian

Pada penelitian ini beberapa hal yang perlu dipertimbangkan dan ditingkatkan guna penelitian selanjutnya adalah:

1. Waktu penelitian yang relatif pendek sehingga tidak diketahui efek pemberian clozapin dibandingkan risperidon terhadap kadar IL-2 pada pasien skizofrenia kronis eksaserbasi akut dalam jangka panjang, dalam jurnal menyebutkan bahwa dengan diberikan terapi selama 6 minggu kadar IL-2 menurun.
2. Belum diketahui dosis pasti pemberian clozapin, risperidon terhadap kadar IL-2 pada pasien skizofrenia kronis eksaserbasi akut.
3. Skor PANSS yang berbeda pada pre terapi.
4. Penelitian ini tidak melibatkan kelompok kontrol sebagai pembanding antara keefektifan terapi clozapin dan risperidon. Akan lebih baik dengan menggunakan kontrol sehingga penentuan keefektifan terapi menjadi lebih jelas.
5. Penelitian ini juga tidak menyertakan onset waktu dalam mengukur perubahan skor PANSS atau pun kadar IL-2. Onset waktu akan mengetahui terapi mana yang memberikan perubahan baik skor PANSS dan kadar IL-2 lebih efektif.
6. Banyak variabel yang mempengaruhi skizofrenia yang sulit dikendalikan dalam studi ini seperti status ekonomi, ciri kepribadian, dukungan keluarga, dosis terapi yang tidak setara pada kedua kelompok, faktor biologis seperti faktor genetik tentu akan berpengaruh terhadap pengobatan, sehingga akan mempengaruhi bias pada hasil akhir studi.

7. Skizofrenia sering terdapat komorbiditas dengan penyakit fisik dan kondisi medis umum, seperti komorbiditas dengan epilepsi sehingga akan mempengaruhi bias pada hasil studi.
8. Studi dilakukan di kota surakarta, tentu banyak perbedaan budaya dengan daerah lain di indonesia, yang dapat memberikan perbedaan pada hasil studi.
9. Studi ini tidak bisa mewakili pulau jawa, apalagi dunia, dikarenakan banyak perbedaan, seperti kebudayaan, perbedaan gender, perbedaan ras, status gizi, sehingga tentu menghasilkan hasil akhir studi yang berbeda.
10. Studi ini dilakukan tidak dengan *double blind random sampling* sehingga akan mempengaruhi bias pada akhir studi.
11. Keefektifan dinyatakan sebagai perbaikan nilai secara statistik, bukan secara klinis, begitu juga dalam penghitungan besar subjek, sehingga akan mempengaruhi bias pada akhir studi.

BAB VI

SIMPULAN DAN SARAN

A. Simpulan

Berdasarkan hasil temuan penelitian dapat disimpulkan sesuai tujuan penelitian sebagai berikut.

1. Terdapat penurunan skor PANSS pada kelompok clozapin dan risperidon, tetapi perbaikan skor PANSS lebih besar pada kelompok clozapin dibandingkan risperidon, dimana yang paling menonjol pada perbaikan skor PANSS gejala negatif dan psikopatologi umum.
2. Clozapin memiliki efektivitas yang lebih baik secara klinis sebagai terapi pada pasien skizofrenia.
3. Secara keseluruhan kadar IL-2 mengalami penurunan yang signifikan, meskipun hasil pada kelompok risperidon lebih baik dibandingkan kelompok clozapin.
4. Penurunan kadar IL-2 dipengaruhi kuat oleh jenis kelamin, penurunan skor PANSS gejala negatif serta gejala psikopatologi umum, adanya riwayat gangguan mental pada keluarga dan kekambuhan (*relaps*).

B. Implikasi

Pemberian risperidon dan clozapin bisa untuk terapi skizofrenia kronis eksaserbasi akut, clozapin secara klinis efektif menurunkan skor PANSS dan interleukin-2 pada pasien skizofrenia kronis eksaserbasi akut. Dengan demikian penelitian ini diharapkan dapat diaplikasikan dan dapat menjadi pertimbangan untuk dilakukan penelitian lebih lanjut, sehingga dapat menambah manfaat pada penatalaksanaan pasien skizofrenia kronis eksaserbasi akut pada masa yang akan datang.

C. Saran

Berdasarkan temuan-temuan penelitian, dapat diajukan saran-saran sebagai berikut.

1. Terkait pemberian terapi antara clozapin dan risperidon, terapi clozapin memberikan keefektifan yang lebih baik secara klinis, dengan bukti adanya perbaikan PANSS yang lebih besar dibandingkan terapi risperidon pada pasien skizofrenia.
2. Berdasarkan penurunan kadar IL-2, risperidon memberikan penurunan yang signifikan pada kadar IL-2 dibandingkan dengan clozapin. Namun demikian hal-hal yang perlu dipertimbangkan untuk mengendalikan semua faktor perancu untuk meningkatkan keefektifan terapi, termasuk di antaranya faktor gender, riwayat gangguan mental dalam keluarga, kekambuhan, serta adanya dukungan keluarga dalam menjalani terapi.
3. Dalam memberikan terapi, khususnya clozapin dianjurkan memperhatikan *Risk evaluation and mitigation strategy for clozapine (REMS)*.
4. Diperlukan penelitian lanjutan yang lebih baik, dengan memperhatikan keterbatasan-keterbatasan yang ada, sehingga mendapatkan hasil yang lebih baik.

DAFTAR PUSTAKA

- Ajami, A., Farshideh, A., Seyyed, H., Elahe, A., & Reza, A. (2014). *Schizophrenic patients before and after treatment with risperidone and clozapine*. *Iran Journal Immunology*, 11(3): 200-209.
- Altamura AC, et al. *Are atypical antipsychotics less depressogenic than typical compounds?*. *Journal of the European College of Neuropsychopharmacology*. 1999;9:S168.
- Alvir JM, Lieberman JA, Safferman AZ, Schwimmer JL, Schaaf JA (Jul 1993). "Clozapine-induced agranulocytosis. Incidence and risk factors in the United States". *The New England Journal of Medicine* 329 (3): 162–7.
- Baldessarini, Ross J.; Frank I. Tarazi (2006). "*Pharmacotherapy of Psychosis and Mood*". In Laurence Brunton, John Lazo, Keith Parker (eds.). *Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics* (11th ed.). New York: McGraw-Hill.
- Barbato, Angelo, 1998, *Schizophrenia and public health*, *World Health Organization*.
- Barnes TR, Drake MJ, Paton C (Jan 2012). "Nocturnal enuresis with antipsychotic medication". *The British Journal of Psychiatry* 200 (1): 7–9.
- Barry SJ, Gaughan TM, Hunter R (2012). "*Schizophrenia*". *Clin Evid* (Online) 2012.
- Biedermann F, Pfaffenberger N, Baumgartner S, Kemmler G, Fleischhacker WW, Hofer A. *Combined clozapine and electroconvulsive therapy in clozapine-resistant schizophrenia: clinical and Cognition outcomes*. *J ECT*. 2011 Dec;27(4):e61-2.
- Bresee C, Rapaport MH. *Persistently increased serum soluble interleukin-2 receptors in continuously ill patients with schizophrenia*. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2009;12:861–865.
- Brunton L, Chabner B, Knollman B. Goodman and Gilman's *The Pharmacological Basis of Therapeutics*, Twelfth Edition. McGraw Hill Professional; 2010.
- Buchanan R.W., & Carpenter W.T., (2005). *Concept of Schizophrenia*, in Kaplan & Saddock (ed), *Comprehensive Textbook of Psychiatry*, Eight Edition, Lippincott William & Wilkins, New York.
- Citrome L. 2009. *Clozapine for schizophrenia: Life-threatening or life-saving treatment? Clozapine, despite its side effect burden, may be the most*

effective and have the lowest mortality risk among all available antipsychotics Professor of psychiatry, New York University School of Medicine, New York, NY, director, Clinical Research and Evaluation Facility, Nathan S. Kline Institute for Psychiatric Research, Orangeburg, NY.

Cetin Mesut, Sayar Gokben Hizli, 2016. *Risk Evaluation and Mitigation Strategy for Clozapine*. Klinik Psikofarmakoloji Bulteni - Bulletin of Clinical Psychopharmacology ;26(1):1-6.

Chanpattana W, 2007. *Electroconvulsive Therapy for Schizophrenia*. *Current Psychiatry Reviews*, 3, 15-24

Davison, G.C & Neale J.M. (2006). *Psikologi abnormal*. PT. Raja Jakarta: Grafindo persada.

Departemen Kesehatan RI. (1998). *Pedoman penggolongan dan diagnosis gangguan jiwa di indonesia (PPDGJ)*. 3rd ed. Jakarta: Dirjen pelayanan medis RI.

Depkes RI. 2014. *Riset Kesehatan Dasar (RISKESDAS) 2013*. Jakarta : Departemen Kesehatan RI.

Durand, V.M, & Barlow, D.H. (2007). *Essentials of abnormal psychology*. Yogyakarta: Pustaka pelajar.

Hamirani, M.; Naqvi, A.; Saleem, M.S.; Siddiqui, I.A. 2006. *Clozapine Induced Neutropenia in Patients Suffering from Schizophrenia: A Multi Centre Audit*. JPSS. Vol. 3 No. 1, page: 39

Elkis H, Meltzer HY. *Role of Clozapine in Treatment-Resistant Schizophrenia*. *Adv Biol Psychiatry*.2010;26:114–128

Every-Palmer S, Nowitz M, Stanley J, Grant E, Huthwaite M, Dunn H, Ellis, PM (March 2016). "Clozapine-treated patients have marked gastrointestinal hypomotility, the probable basis of life-threatening gastrointestinal complications: a cross sectional study". *EBioMedicine* 5: 125–134.

Freudenreich O.,et al. 2016. *The content on the UpToDate website is not intended nor recommended as a substitute for medical advice, diagnosis, or treatment. Always seek the advice of your own physician or other qualified health care professional regarding any medical questions or conditions. Guidelines for prescribing clozapine in schizophrenia*

Ghosh, P.K., Bhardwaj, D., Karnik, R., (2007). *Human granulocyte-macrophage colony-stimulating factor: the protein and its current & emerging applications*. *Indian Journal of Biotechnology*. Vol. 6, October 2007, p. 435-448.

- Haas SJ, Hill R, Krum H, Liew D, Tonkin A, Demos L, Stephan K, McNeil J (2007). "Clozapine-associated myocarditis: a review of 116 cases of suspected myocarditis associated with the use of clozapine in Australia during 1993-2003". *Drug Safety* 30 (1): 47–57.
- Hamilton, Richart (2015). *Tarascon Pocket Pharmacopoeia 2015 Deluxe Lab-Coat Edition*. Jones & Bartlett Learning. pp. 434–435.
- Hamirani, M.; Naqvi, A.; Saleem, M.S.; Siddiqui, I.A. 2006. *Clozapine Induced Neutropenia in Patients Suffering from Schizophrenia: A Multi Centre Audit*. JPSS. Vol. 3 No. 1, page: 39.
- Hartling, L., Abou-Setta, A.M., Dursun, S., Mausavi, S.S., Pasichnyk, D., and Newton, A.S., (2012), "Antipsychotics in adult with schizophrenia: comparative effectiveness of first-generation versus second-generation medications: a systematic review and meta-analysis," *Annals of Internal Medicine* 157 (7): 498-511.
- Huang G, Tsai H, Hwu H, Chen C, Liu C, Hua M, Chen WJ. 2011. *Patient Subgroups of Schizophrenia Based On The Positive And Negative Syndrome Scale: Composition And Transition Between Acute And Subsided Disease Stress*. *Comprehensive Psychiatry* 52: 469-478.
- Ibrahim S.A., (2005). *Skizofrenia: Splitting Personality*, Jakarta: Dian Ariesta.
- Jones S, et al. *Management of treatment resistant schizophrenia*. *S Afr Psychiatry Rev*.2006 ; 9:17-23
- Kaplan, H.I & Saddock, B.J. (2004). *Sinopsis Psikiatri Ilmu Pengetahuan Perilaku Psikiatri Klinis*. Jilid 1. 10th ed. Jakarta: Bina Rupa Aksara.
- Kim Y K et al, (1995). *Decreased Interleukin-2 Production in Korean Schizophrenic Patients*. Miami, Florida.
- Kim Y K et al, (1998). *Relationships between interleukins, neurotransmitters and psychopathology in drug free male schizophrenics*. South korea.
- Kim YK, Kim L, Lee MS. *Relationships between interleukins, neurotransmitters and psychopathology in drug-free male schizophrenics*. *Schizophr Res*. 2000;44:165–175.
- Kirkpatrick B & Tek, C., (2005). *Schizophrenia: Clinical Features and Psychopatology* in Kaplan & Saddock (ed) *Comprehensive Textbook of Psychiatry*, Eight Edition, William and Wilkins, New York.
- Kresno, S.B., (2007). *Imunologi: Diagnosis dan Prosedur Laboratorium*. Jakarta: Edisi IV, cetakan ke-3, Balai Penerbit FK UI.

- Kronfol Z & Remick DG., (2000). *Cytokines and the Brain: Implications for Clinical Psychiatry*. *Am J Psychiatry* 157: 683-694.
- Kuloglu M et al. 2011. *Serum IL-1 β , IL-2, IL-6, and IL-8 Level in Schizophrenia Subtypes*. *Bulletin of Clinical Psychopharmacology*. 21(3): 193-2000.
- Kusumawardhani, A, dkk., (1994). *Pedoman Definisi PANSS*. Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia, Jakarta.
- Lafeuille MH, Dean J, Carter V, et al. (August 2014). "Systematic review of long-acting injectables versus oral atypical antipsychotics on hospitalization in schizophrenia". *Curr Med Res Opin* 30 (8): 1643–55.
- Leucht C, Heres S, Kane JM, Kissling W, Davis JM, Leucht S (April 2011). "Oral versus depot antipsychotic drugs for schizophrenia--a critical systematic review and meta-analysis of randomised long-term trials". *Schizophr. Res.* 127 (1-3): 83–92.
- Leucht S, Cipriani A, Spineli L, et al. (September 2013). "Comparative efficacy and tolerability of 15 antipsychotic drugs in schizophrenia: a multiple-treatments meta-analysis". *Lancet* 382 (9896): 951–62.
- Licinio J, Seibyl JP, Altemus M, Charney DS, Krystal JH. *Elevated CSF levels of interleukin-2 in neuroleptic-free schizophrenic patients*. *Am J Psychiatry* 1993; 150: 1408-1410.
- Luana N. A., 2007. *Skizofrenia dan Gangguan Psikotik Lainnya, Simposium Sehari Kesehatan Jiwa Dalam Rangka Menyambut Hari Kesehatan Jiwa Sedunia*. Hotel Red Top, Jakarta.
- Mansur RB, Zugman A, Asevedo EM, Rodrigues da Cunha G, Bressan RA, Brietzke E. 2012. *Cytokines in Schizophrenia: Possible Role Of Anti-Inflammatory Medications In Clinical And Preclinical Stages*. *Psychiatry And Clinical Neurosciences* 66(4): 247-260.
- Maramis W.F., (1998). *Catatan Ilmu Kedokteran Jiwa*. Airlangga University Press, Surabaya.
- Mase G, Pizzolato G & Zanet L. *Psychotic Episodes in Some Forms of Epilepsi*. *Neurologia Croatica* vol. 56.2007.
- Meltzer HY, Cucchiaro J, Silva R, Ogasa M, Phillips D, Xu J et al, 2011. *Lurasidone In The Treatment of Schizophrenia; A Randomized Double Blind, Placebo and Olanzapine Controlled Study*. *Am J Psychiatry* 168: 957-967.
- Meltzer HY. *Role of Clozapine in Treatment-Resistant Schizophrenia*. *Adv Biol Psychiatry*. 2010, vol 26, pp 114–128

- Mercer NJ. 2013. *New Treatment Approaches for Schizophrenia*. Division of Schizophrenia Research University of Medicine and Dentistry of New Jersey. NAMI. Feb. 19. 2013 7:30.
- Meyer, U., Markus, J., & Norbert, M. (2011). *Inflammatory processes in schizophrenia: a promising neuroimmunological target for the treatment of negative/cognitive symptoms and beyond*. Journal of pharmacology and therapeutic, 132(1): 96-110.
- Moncrieff J (Jul 2006). "Does antipsychotic withdrawal provoke psychosis? Review of the literature on rapid onset psychosis (supersensitivity psychosis) and withdrawal-related relapse". Acta Psychiatr Scand 114 (1): 3–13.
- Monji A, Kato T, Kanba S. 2009. *Cytokines and Schizophrenia: Microglia Hypothesis of Schizophrenia*. Psychiatry and Clinical Neurosciences 63; 257-265.
- Muller N, Riedel M, Scheppach C, Brandstatter B, Sokullu S, Krampe K et al. 2002. *Beneficial Antipsychotic Effects Of Celecoxib Ad-On Therapy Compared To Risperidone Alone In Schizophrenia*. Am J Psychiatry 159: 1029-1034.
- Na K, Jung H, Kim Y. 2014. *The Role of Pro-Inflammatory Cytokines in The Neuroinflammation and Neurogenesis of Schizophrenia*. Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry 48: 277-286.
- Naheed M, Green B (2001). "Focus on clozapine". Current Medical Research and Opinion 17 (3): 223–9
- National Institute For Health & Clinical Excellence, 2010, National Clinical Guideline Number 82, *The British Psychological Society & The Royal College of Psychiatrists*.
- Nielsen J, Jensen SO, Friis RB, Valentin JB, Correll CU (September 2014). "Comparative Effectiveness of Risperidone Long-Acting Injectable vs First-Generation Antipsychotic Long-Acting Injectables in Schizophrenia: Results From a Nationwide, Retrospective Inception Cohort Study". Schizophr Bull.
- NN, (2015), "Clozapine", The American Society of Health-System Pharmacists.
- Notoatmodjo S. 2010. *Metodologi Penelitian Kesehatan*. Jakarta : Rineka Cipta
- Nurmiati Amir., (2008). *Pengenalan Instrumen PANSS*. Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia, Jakarta.

- Painuly N, et al. *Concept and Management of Treatment Resistant Schizophrenia (TRS)*. *Indian Journal of Psychiatry*.2004;46(2):125-134
- Palmer SE, McLean RM, Ellis PM, Harrison-Woolrych M (May 2008). "*Life-threatening clozapine-induced gastrointestinal hypomotility: an analysis of 102 cases*". *The Journal of Clinical Psychiatry* 69 (5): 759–768.
- Paul-Samojedny M, Owczarek A, Kowalczyk M, Suchanek R, Palacz M, Kucia K et al. 2013. *Association of Interleukin 2 (IL-2), Interleukin 6 (IL-6), dan TNF-Alpha (TNFα) Gene Poly morphism With Paranoid Schizophrenia In A Polish Population*. *The Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences* 25: 72-82.
- Perhimpunan dokter spesialis kedokteran jiwa Indonesia. (2011). *Konsensus Penatalaksanaan Gangguan Skizofrenia*. Jakarta
- PDSKJI. 2011. *Konsensus Penatalaksanaan Gangguan Skizofrenia*. Jakarta. Hal. : 57
- Pons, A.; Undurraga, J.; Batalla, A.; Bernardo, M. 2011. *Clozapine and agranulocytosis in Spain: Do we have a safer population? A 5-year haematologic follow-up*. *Rev psiquiatr Salud Ment (Barc.)*.2012; 5(1): 37-42
- Raja M (Jul 2011). "*Clozapine safety, 35 years later*". *Current Drug Safety* 6 (3): 164–184.
- Ratthalli RD, Jayaram MB, Smith M (2010). Ratthalli, Ranganath, ed. "*Risperidone versus placebo for schizophrenia*". *Cochrane Database Syst Rev* (1)
- Reale, M., Antonia, P., Maria, A., Mirko, P., Mario, F., Massimo, D., Marta, D., & et al. (2011). *Dysregulation of chemo-cytokine production in schizophrenic patients versus healthy control*. *Biomedcentral Neuroscience*, 12(13): 1471-1480.
- Ronaldson KJ, Fitzgerald PB, Taylor AJ, Topliss DJ, McNeil JJ (Jun 2011). "*A new monitoring protocol for clozapine-induced myocarditis based on an analysis of 75 cases and 94 controls*". *The Australian and New Zealand Journal of Psychiatry* 45 (6): 458–465.
- Ronaldson KJ, Fitzgerald PB, Taylor AJ, Topliss DJ, Wolfe R, McNeil JJ (Nov 2012). "*Rapid clozapine dose titration and concomitant sodium valproate increase the risk of myocarditis with clozapine: a case-control study*". *Schizophrenia Research* 141 (2-3): 173–8.
- Rosani S dan Diatri H. 2014. *Kapita Selekt Kedokteran: Skizofrenia*. Jakarta : FKUI. 915-917.

- Rudolf S, Peters M, Rothermundt M, Arolt V, Kirchner H. 2002. *The Influence of Typical and Atypical Neuroleptic Drugs In The Production Of Interleukin-2 and Interferon-Gamma In Vitro*. Neuropsychobiology 46: 180-185.
- Sadock BJ, Sadock VA. 2007. *Schizophrenia. Synopsis of Psychiatry Behavioral Sciences/Clinical Psychiatry* 10th edition. New York: Lippincott William & Wilkins. Page 467 – 497.
- Schooler NR, et al. 2016. *Clozapine and Risperidone in Moderately Refractory Schizophrenia: A 6-Month Randomized Double-Blind Comparison*. J Clin Psychiatry 2016. 10.4088/JCP.13m08351.
- Sheran, P., Farcsi, G.M., Hall, M.B., (1997). *Cytokines in Anaesthesia*. Review article. *Br. J. Anaesth*, 78:201-19.
- Siever, L., & Kenneth, L. (2012). *The Pathophysiology of the Schizophrenic Disorders: Perspective from the Spectrum*. Clinical research center from the national center for research resources, national institute of health.
- Sinaga BR, *Skizofrenia dan Diagnosis Banding*. Jakarta: 2007:12-137.
- Solanki RK, et al. *Schizophrenia: Impact on Quality of Life*. *Indian Journal of Psychiatry*. 2008;50(3):181-186
- Srinivas, L., Neetha, N., Chandrasekharan, N., Priya, M., & Moinak, B. (2013). *Association of Pro-Inflammatory Cytokine Gene Polymorphisms with Schizophrenia in South Indian Population*. *Biomed central journal* , 7(1): 41.
- Stuart CY dan Robert EH. *Textbook of Neuropsychiatry and Behavioral Neurosciences*. 5th. Washington. American Psychiatric Publishing. 2008.
- Taylor DM, et al. 2009. *Reasons for discontinuing clozapine: matched, case–control comparison with risperidone long-acting injection*. *The British Journal of Psychiatry* Jan 2009, 194 (2) 165-167; DOI: 10.1192/bjp.bp.108.051979
- Townsend G, Curtis D (2006). "Case Report: Rapidly Fatal Bowel Ischaemia on Clozapine Treatment". *BMC Psychiatry* 6 (1): 43.
- Wahlbeck, K., Cheine, M., and Essali, M.A., (2007), "Clozapine Versus Typical Neuroleptic Medication for Schizophrenia," *The Cochrane Database of Systematic Reviews*. John Wiley and Sons, Ltd.
- Watanabe Y, Nunokawa A, Shibuya M, Kaneko N, Nawa H, Someya T. 2008. *Association Study of Interleukin 2 (IL2) and IL4 With Schizophrenia In A Japanese Population*. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 258: 422-427.

Watanabe Y, Someya T, Nawa H. 2010. *Cytokine Hypothesis in Schizophrenia Pathogenesis: Evidence From Human Studies And Animal Models*. Psychiatry and Clinical Neurosciences 64: 217-230.

Wilki I, et al. 1996. *Investigation of Cytokine Production in Whole Blood Cultures of Paranoid and Residual Schizophrenic Patients*. Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci. 246(5); 279-84.

Yamani. 2013. *Pengaruh Penambahan Clozapin Dalam Penatalaksanaan Skizofrenia Resisten Obat Terhadap Hitung Jumlah Leukosit Di Rumah Sakit Jiwa Daerah Surakarta*. Universitas Sebelas Maret Surakarta.

Zhang YX. Et al. 2003. *Changes in Serum Interleukin-2, -6, and -8 Levels Before and During Treatment With Risperidone and Haloperidol: Relationship to Outcome in Schizophrenia*. Aug. 7, 2003; accepted Nov. 22, 2003. From the Institute of Mental Health, Peking University.

Website

http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2012/020272s065,020588s053,021444s041lbl.pdf

Lampiran 1

PENJELASAN TENTANG PENELITIAN

Judul penelitian: Keefektifan Pemberian Clozapin Dibandingkan Risperidon Terhadap PANSS dan Kadar IL-2 Pada Pasien Skizofrenia Kronis Eksaserbasi Akut

Penulis : Martha Dinar Alit
No. telp : 081316738993

Saya Martha Dinar Alit (Mahasiswa Program Pendidikan Dokter Spesialis Kedokteran Jiwa FK UNS) bermaksud mengadakan penelitian “Keefektifan Pemberian Clozapin Dibandingkan Risperidon Terhadap PANSS dan Kadar IL-2 Pada Pasien Skizofrenia Kronis Eksaserbasi Akut”

Penulis menjamin bahwa penelitian ini tidak akan menimbulkan dampak negatif bagi siapapun. Peneliti berjanji akan menjunjung tinggi hak-hak subjek dengan cara:

- a. Menjaga kerahasiaan data yang diperoleh, baik dalam proses pengumpulan data, pengolahan data, dan penyajian hasil penelitian.
- b. Menghargai keinginan subjek untuk berpartisipasi dalam penelitian ini.

Dalam penelitian ini, subjek/keluarga akan diminta mengisi kuesioner untuk data demografi dan dilakukan wawancara dan observasi oleh peneliti.

Bila didapatkan keluhan, hal-hal yang terkait dengan pemberian terapi seperti efek samping bisa menghubungi nama dan nomor telepon diatas.

Melalui penjelasan singkat ini peneliti mengharapkan partisipasi saudara untuk menjadi partisipan atau subjek penelitian ini. Terimakasih atas kesediaan dan partisipasinya.

Lampiran 2

No. Responden:

FORMULIR PERSETUJUAN SUBYEK PENELITIAN

(Informed Consent)

Saya yang bertanda tangan di bawah ini,

Nama :

Umur :

Jenis kelamin : Laki-laki / Perempuan (coret yang tidak sesuai)

Alamat :

Menyatakan bersedia untuk mengikuti penelitian tentang “Keefektifan Pemberian Clozapin Dibandingkan Risperidon Terhadap Kadar IL-2 Pada Pasien Skizofrenia Kronis Eksaserbasi Akut” secara sukarela, setelah mendapatkan penjelasan tentang tujuan dan manfaat dari penelitian tersebut.

Surakarta,2016

Pelaksana Penelitian

Responden

Keluarga Responden

(.....) (.....) (.....)

Lampiran 3

FORMULIR PENGISIAN RESPONDEN

No. Responden :

Data dan Identitas :

1. Nama Lengkap :
2. Alamat :
3. Umur : tahun
4. Jenis kelamin :
5. Agama :
6. Pendidikan terakhir : 1. SD - SMP 2. SMA – PT
7. Pekerjaan : 1. Ya 2. Tidak
8. Bila ya, penghasilan : 1. < 1,5 juta 2. ≥ 1,5 juta
9. Status nikah : 1. Ya 2. Tidak
10. Riwayat Hipertensi : 1. Ya 2. Tidak
11. Riwayat Diabetes melitus : 1. Ya 2. Tidak
12. Riwayat NAPZA/Alkohol: 1. Ya 2. Tidak
13. Riwayat Psikotik : 1. Ya 2. Tidak
14. Riwayat sakit medis umum lainnya : 1. Ya 2. Tidak
15. BB/TB : (BMI=.....)
16. Diagnosis :
17. Skor PANSS : Pre.....Post.....
18. Usia sakit skizofrenia pertama kali :
19. Sakit skizofrenia sudah berapa lama :
20. Keteraturan minum obat :
21. Dukungan keluarga : 1. Ada 2. Tidak
22. Biaya pengobatan : 1. BPJS 2. Biaya Pribadi
23. Riwayat gangguan mental pada keluarga : 1. Ya 2. Tidak
24. Merokok berapa banyak :batang/hari

Lampiran 4. *INTERRATER*

INTERRATER PANSS
(The Positive and Negative Symptoms Scale)

Dengan ini menerangkan bahwa yang tersebut dibawah ini:

Nama : Martha Dinar Alit
NIM : S 571108013

Mahasiswa Program Pendidikan Dokter Spesialis Kedokteran Jiwa FK UNS telah menjalani proses *Interrater* penilaian *The Positive and Negative Symptoms Scale* (PANSS) untuk melaksanakan penelitian dengan judul “Keefektifan Pemberian Clozapin Dibandingkan Risperidon Terhadap PANSS dan Kadar IL-2 Pada Pasien Skizofrenia Kronis Eksaserbasi Akut”

Rater : dr. Adriesti Herdaetha, SpKJ, MH.

Staf Pengajar Prodi Psikiatri FK UNS-RSJD Surakarta

Surakarta, 19 Januari 2016

dr. Adriesti Herdaetha, SpKJ, MH.

Lampiran 5.

PANSS VERSI BAHASA INDONESIA

Identitas

Nama : Pemeriksa:

Umur :tahun

Dianosis:

Keluhan Utama :

Petunjuk:

Berikan penilaian dengan memberikan tanda silang (X) pada kolom nilai yang sesuai dengan ketentuan sebagai berikut:

1 = tidak ada

2 = minimal

3 = ringan

4 = sedang

5 = agak berat

6 = berat

7 = sangat berat

No.	Uraian Penilaian dan Pertanyaan	Penilaian					
P1	Waham (isi pikiran tidak realistik, aneh, egosentrik, dan sulit dikoreksi). Adakah keyakinan atau keadaan luar biasa yang terjadi/dialami pasien)?						
P2	Kekacauan proses pikir (proses pikir verbal yang terputus atau tidak segera tersampaikan oleh karena asosiasi longgar, melingkar, tidak urut, atau tidak mengandung arti). Penilaian dengan pencermatan pembicaraan pasien selama wawancara.						
P3	Perilaku halusinatorik (perilaku aneh atau tidak bertujuan tanpa dirangsang stimuli dari luar). Penilaian berdasarkan observasi atau laporan dari orang lain (perawat atau keluarga).						


P4	Gaduh gelisah (hiperaktivitas motorik, peningkatan respon terhadap stimuli, kewaspadaan berlebihan, atau labilitas mood yang berlebihan) Penilaian berdasarkan observasi atau laporan dari orang lain yang mengetahui.						
P5	Waham kebesaran (keyakinan tentang diri sendiri yang berlebihan).Adakah kekuatan, kekayaan, kesaktian, atau kemampuan lain yang luar biasa dimiliki pasien?						
P6	Kecurigaan/kejaran (ide atau keyakinan tidak realistis/masuk akal tentang kecurigaan terhadap sesuatu yang akan mencelakai pasien) Adakah seseorang atau sekelompok orang, atau keadaan tertentu yang akan mencelakai atau memonitor, atau memata-matai pasien?						
P7	Permusuhan (sikap dan ekspresi verbal kemarahan, kebencian, termasuk kata-kata kotor, caci maki, atau penyerangan fisik).Penilaian berdasarkan observasi atau laporan orang lain.						
N1	Afek tumpul (berkurangnya respon emosional) Penilaian berdasarkan observasi terhadap ekspresi wajah, modulasi, perasaan, dan gerak-gerik selama wawancara.						
N2	Keruntuhan/penarikan emosional (berkurangnya minat dan keterlibatan, serta curahan perasaan terhadap peristiwa kehidupan). Penilaian berdasarkan laporan dari perawat atau keluarga dan observasi selama wawancara.						
N3	Kemiskinan rapport (berkurangnya interaksi atau keterlibatan dengan pewawancara. Penilaian berdasarkan perilaku interpersonal selama wawancara.						
N4	Penarikan diri dari hubungan sosial secara pasif/apatis (berkurangnya minat dan inisiatif dalam interaksi sosial, disebabkan karena pasivitas, apatis, anergi). Penilaian berdasarkan laporan perilaku sosial dari perawat atau keluarga.						
N5	Kesulitan dalam pemikiran abstrak (hendaya dalam berpikir abstrak atau simbolik). Apa persamaan apel dan pisang?						

	Apa persamaan jeruk dan bola? Apa artinya air susu dibalas air tuba?						
N6	Kurangnya spontanitas dan arus percakapan (berkurangnya arus normal percakapan, berkurangnya kelancaran dan produktivitas dalam pembicaraan). Penilaian berdasarkan observasi selama wawancara.						
N7	Pemikiran stereotipik (kekakuan, pengulangan, atau isi pikir yang miskin) Penilaian berdasarkan observasi selama wawancara.						
G1	Kekhawatiran somatik (keluhan-keluhan fisik atau keyakinan tentang penyakit atau malfungsi tubuh) Bagaimana perasaan anda mengenai kesehatan anda selama ini?						
G2	Anxietas (kegelisahan, kekhawatiran, ketakutan dan ketidaktenangan) Pernahkan anda merasakan kecemasan atau gugup dalam minggu lalu?						
G3	Rasa bersalah (rasa penyesalan yang mendalam atau menyalahkan diri sendiri terhadap perbuatan salah satu bayangan kelakuan buruk pada masa lampau). Apakah anda merasa lebih buruk dari orang lain?						
G4	Ketegangan (manifestasi fisik yang jelas tentang ketakutan, anxietas, dan agitasi, seperti kekakuan, tremor, keringat berlebihan, dan ketidaktenangan) Penilaian berdasarkan observasi selama wawancara.						
G5	Mannerisme dan sikap tubuh (gerakan atau sikap tubuh yang tidak wajar seperti ditandai oleh kejanggalkan, kaku, diorganisasi, atau penampilan yang bizarre) Penilaian berdasarkan observasi dan laporan dari perawat atau keluarga.						
G6	Depresi (perasaan sedih, putus asa, rasa tidak berdaya, dan pesimisme) Bagaimanakah perasaan Anda selama seminggu terakhir? Sebagian besar baik atau sebagian besar buruk?						
G7	Retardasi motorik (penurunan aktivitas motorik yang tampak sebagai perlambatan						

	atau kurangnya gerakan dan pembicaraan, penurunan respons terhadap stimuli dan pengurangan tonus tubuh). Penilaian berdasarkan observasi dan laporan dari perawat atau keluarga.						
G8	Ketidakkooperatifan (aktif menolak untuk patuh terhadap keinginan tokoh bermakna) Penilaian berdasarkan observasi dan laporan dari perawat atau keluarga.						
G9	Isi pikiran yang aneh (proses pikir ditandai oleh ide-ide yang asing, fanatik, atau bizar berkisar dari yang ringan atau atipikal sampai distorsi, tidak logis dan sangat tidak masuk akal). Apakah anda merasa ada sesuatu yang aneh masuk dalam pikiran anda?						
G10	Disorientasi (kurang menyadari hubungan seseorang dengan lingkungan, termasuk orang, tempat, dan waktu yang mungkin disebabkan oleh kekacauan atau penarikan diri). Tanggal berapakah hari ini? Di mana kita berada sekarang?						
G11	Perhatian buruk (gagal dalam memusatkan perhatian yang ditandai oleh konsentrasi yang buruk, perhatian mudah teralih oleh stimulus eksternal dan internal, data kesulitan dalam mengendalikan, mempertahankan, dan mengalihkan fokus pada stimuli baru). Penilaian berdasarkan observasi selama wawancara.						
G12	Kurangnya daya nilai dan tilikan (hendaya kesadaran atau pemahaman atas kondisi psikiatrik dan situasi kehidupan dirinya) Apa yang menyebabkan anda dibawa ke Rumah Sakit Jiwa?						
G13	Gangguan dorongan dan kehendak (gangguan dalam dorongan kehendak, makan-minum, dan pengendalian pikiran, perilaku, gerakan-gerakan, serta pembicaraan). Penilaian berdasarkan observasi selama wawancara.						
G14	Pengendalian impuls yang buruk (gangguan pengaturan dan pengendalian						

	impuls yang mengakibatkan ketegangan dan emosi yang tiba-tiba, tidak teratur, sewenang-wenang, atau tidak terarah tanpa memperhatikan konsekuensinya). Penilaian berdasarkan observasi dan laporan dari perawat atau keluarga.						
G15	Preokupasi (terpaku pada pikiran dan perasaan yang timbul dari dalam diri dan disertai pengalaman autistik sedemikian rupa sehingga terjadi gangguan orientasi realitas dan perilaku adaptif). Penilaian berdasarkan observasi dan laporan dari perawat atau keluarga.						
G16	Penghindaran sosial secara aktif (penurunan keterlibatan sosial yang disertai adanya ketakutan yang tidak beralasan, permusuhan, atau ketidak-percayaan). Laporan fungsi sosial oleh perawat atau keluarga.						
S1	Amarah (suasana perasaan agresif/marah terhadap objek atau keadaan di dalam atau di luar dirinya). Penilaian berdasarkan laporan atau pernyataan selama wawancara. Apakah akhir-akhir ini anda merasa sangat marah.						
S2	Kesulitan dalam menunda pemenuhan kepuasan (kesulitan dalam menunda, mengalihkan, atau merubah objek tujuan yang akan dicapai). Penilaian berdasarkan observasi dan laporan orang lain atau pernyataan pasien. Apakah anda saat ini sangat menginginkan sesuatu dan bagaimana kalau tidak mendapatkannya.						
S3	Afek yang labil (suasana perasaan dan emosi yang tidak stabil, fluktuatif dari waktu ke waktu). Penilaian berdasarkan pemeriksaan mood, afek, emosi dan pengaruhnya terhadap ekspresi wajah, sikap, atau perilaku. Apakah Anda merasa cepat marah, cepat sedih, cepat gembira?						

Lampiran 6. *Ethical Clearance*

**HEALTH RESEARCH ETHICS COMMITTEE**
KOMISI ETIK PENELITIAN KESEHATAN
Dr. Moewardi General Hospital
RSUD Dr. Moewardi
School of Medicine Sebelas Maret University
Fakultas Kedokteran Universitas Sebelas Maret

ETHICAL CLEARANCE
KELAIKAN ETIK

Nomor : 462/ V / HREC /2016

The Health Research Ethics Committee Dr. Moewardi General Hospital / School of Medicine Sebelas Maret
Komisi Etik Penelitian Kesehatan RSUD Dr. Moewardi / Fakultas Kedokteran Universitas Sebelas Maret

Maret University Of Surakarta, after reviewing the proposal design, herewith to certify
Surakarta, setelah menilai rancangan penelitian yang diusulkan, dengan ini menyatakan

That the research proposal with topic :
Bahwa usulan penelitian dengan judul

**KEEFEKTIFAN PEMBERIAN CLOZAPIN DIBANDINGKAN DENGAN RISPERIDON
TERHADAP KADAR INTERLEUKIN 2 PADA PASIEN SKIZOFRENIA KRONIS EKSASERBASI
AKUT**

Principal investigator : dr. Martha Dinar Ait
Peneliti Utama : S571108013

Location Of Research : RSUD Arif Zainudin Surakarta
Lokasi Tempat Penelitian

Is ethically approved
Dinyatakan laik etik

Issued on : 25 Mei 2016


Chairman
Ketua
Dr. Hari Wicakso, dr. Sp.F.MM
NIP. 19621022 199503 1 001

Lampiran 7.

LEMBAR PERMINTAAN PUASA

Mohon bantuan dan perhatiannya bahwa pasien dibawah ini:

Nama :

Nomer rekam medik :

Umur :

Jenis kelamin : Laki-laki / Perempuan (coret yang tidak sesuai)

Alamat :

Bangsak :

Bahwa pada :

Hari :

Tanggal :

Pukul :

Untuk dipuasakan karena pada :

Hari :

Tanggal :

Pukul :

Pasien tersebut akan diambil darah vena oleh Laboratorium PRODIA
untuk dilakukan pemeriksaan Interleukin 2.

Atas perhatian dan bantuannya saya ucapkan terima kasih

Surakarta,2016

Dr. Martha Dinar Alit

Lampiran 8. LEMBAR PERMINTAAN PEMERIKSAAN DARAH

Prosida PRA
 Laboratorium Klinik Prosida
 Bagian Patologi
 Jl. Kramat Raya no. 143
 Telp 57131
 Telp: 021-646378
 Fax: 021-638779

LEMBAR PERMINTAAN PEMERIKSAAN
Penelitian dr. Martha Dinar Alit (Solo)

No. pasien : Nama pasien : Gds/Tgl lahir : Jenis Kelamin : Alamat/telepon :	Dokter pengirim : dr. Martha Dinar Alit Telepon : 081316738993 Tgl. Pengambilan/Jam : Tgl. Penerimaan/Jam :
---	--

JENIS PEMERIKSAAN

Sampel Simpan:
 • IL-2 HS (Luminox)

Penanganan Sampel

- Lakukan pengambilan sampel, yaitu :
 - 1 tabung SST 2 cc (IL-2 HS)
 - Andik darah, lalu bolak-balik perlahan, diamkan selama 30-45 menit hingga darah bening
 - SEGERA, sentrifuge 1000 g sekitar 3000 rpm 15 menit
 - SEGERA, pisahkan serum masukkan ke dalam 3 sampel cup @ 0.3 cc serum
 - (beri identitas: nama & tanggal, jenis pemeriksaan "serum SST")
 - Segera beku dan simpan di -20°C (stabilitas 6 bulan)
- Setelah terkumpul, kirim dengan menggunakan dry ice ke Lab. Penelitian & Bioteknologi :

Prosida Tower
 Bagian Penunjang Penelitian, Lantai 2
 Jp. Rimal Jmal Arah/Titir
 Jl. Kramat Raya no. 150
 Jakarta Pusat

Sampel yang harus dikirimkan :
 * 3 sampel cup @ 0.3 cc serum (pak. IL-2 HS)
 Sisa sampel yang tidak terkirim tetap disimpan -20°C di cabang terkait. Selesai back to sampel.

Update tanggal: 11 Maret 2018 PJ/Pemasaran: Sigit (HP: 08562506457)

Lampiran 9.A. HASIL ANALISIS UNIVARIAT

Descriptive Statistics

	N	Minimum	Maximum	Mean	Std. Deviation
Umur Pasien	32	22,00	49,00	32,3437	7,59291
Diagnosis	32	20,00	20,80	20,3656	,32190
Skor Panss Pre	32	91,00	218,00	150,2500	33,46447
Skor Panss Post	32	33,00	95,00	40,2812	11,30297
Selisih Skor Panss Pre - Post	32	58,00	181,00	109,9688	31,03015
Persentase Selisih Skor Panss	32	,55	,83	,7241	,06829
Usia Awal Sakit	32	13,00	30,00	21,2812	5,35955
Lama Sakit	32	3,00	33,00	10,9375	7,74571
Merokok per hari	32	,00	36,00	7,8125	7,29754
Relaps	32	1,00	18,00	4,1250	3,36730
Interleukin Pre	32	,19	1,92	,3040	,31375
Interleukin Post	32	,07	,33	,1863	,07220
Penurunan Interleukin	32	-,07	1,66	,1176	,30117
Valid N (listwise)	32				

Frequency Table

Jenis Kelamin

		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	Laki-laki	29	90,6	90,6	90,6
	Perempuan	3	9,4	9,4	100,0
	Total	32	100,0	100,0	

Agama

		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	Islam	31	96,9	96,9	96,9
	Katholik	1	3,1	3,1	100,0
	Total	32	100,0	100,0	

Pendidikan

		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	SD	7	21,9	21,9	21,9
	SMP	10	31,3	31,3	53,1
	SMA	13	40,6	40,6	93,8
	Tidak Sekolah	2	6,3	6,3	100,0
	Total	32	100,0	100,0	

Bekerja

		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	Bekerja	2	6,3	6,3	6,3
	Tidak Bekerja	30	93,8	93,8	100,0
	Total	32	100,0	100,0	

Status Menikah

		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	Menikah	6	18,8	18,8	18,8
	Tidak Menikah	26	81,3	81,3	100,0
	Total	32	100,0	100,0	

Medis Umum

		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	Tidak	32	100,0	100,0	100,0

Body Mass Index

		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	Baik	30	93,8	93,8	93,8
	Buruk	1	3,1	3,1	96,9
	Lebih	1	3,1	3,1	100,0
	Total	32	100,0	100,0	

Kepatuhan Minum Obat

		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	Tidak	32	100,0	100,0	100,0

Dukungan Keluarga

		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	Ada	7	21,9	21,9	21,9
	Tidak	25	78,1	78,1	100,0
	Total	32	100,0	100,0	

R.GG Mental

		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	Ada	24	75,0	75,0	75,0
	Tidak	8	25,0	25,0	100,0
	Total	32	100,0	100,0	

Terapi

		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	Clozapin	16	50,0	50,0	50,0
	Risperidon	16	50,0	50,0	100,0
	Total	32	100,0	100,0	

Lampiran 9.B. HASIL ANALISIS BIVARIAT

Independent Samples Test

		Levene's Test for Equality of Variances		t-test for Equality of Means						
		F	Sig.	t	df	Sig. (2-tailed)	Mean Difference	Std. Error Difference	95% Confidence Interval of the Difference	
									Upper	Lower
Umur Pasien	Equal variances assumed	2,706	,110	-2,254	30	,032	-5,68750	2,52359	-10,84135	-,53365
	Equal variances not assumed			-2,254	25,086	,033	-5,68750	2,52359	-10,88402	-,49098
Diagnosis	Equal variances assumed	,066	,800	-1,276	30	,212	-,14375	,11267	-,37386	,08636
	Equal variances not assumed			-1,276	29,856	,212	-,14375	,11267	-,37391	,08641
Skor Panss Pre	Equal variances assumed	,318	,577	,928	30	,361	11,00000	11,85819	-13,21765	35,21765
	Equal variances not assumed			,928	29,926	,361	11,00000	11,85819	-13,22017	35,22017
Skor Panss Post	Equal variances assumed	1,082	,307	,888	30	,381	3,56250	4,00985	-4,62671	11,75171
	Equal variances not assumed			,888	19,581	,385	3,56250	4,00985	-4,81340	11,93840

Selisih Skor Panss Pre - Post	Equal variances assumed	,294	,592	,672	30	,507	7,43750	11,06918	-15,16879	30,04379
	Equal variances not assumed			,672	29,425	,507	7,43750	11,06918	-15,18733	30,06233
Persentase Selisih Skor Panss	Equal variances assumed	,877	,356	,178	30	,860	,00438	,02453	-,04572	,05447
	Equal variances not assumed			,178	29,947	,860	,00438	,02453	-,04573	,05448
Usia Awal Sakit	Equal variances assumed	13,430	,001	-1,443	30	,159	-2,68750	1,86267	-6,49158	1,11658
	Equal variances not assumed			-1,443	24,311	,162	-2,68750	1,86267	-6,52926	1,15426
Lama Sakit	Equal variances assumed	3,797	,061	-1,195	30	,241	-3,25000	2,71982	-8,80460	2,30460
	Equal variances not assumed			-1,195	23,251	,244	-3,25000	2,71982	-8,87301	2,37301
Merokok per hari	Equal variances assumed	1,137	,295	,672	30	507	1,75000	2,60318	-3,56641	7,06641
	Equal variances not assumed			,672	25,215	,508	1,75000	2,60318	-3,60904	7,10904
Relaps	Equal variances assumed	7,918	,009	1,733	30	093	2,00000	1,15380	-,35637	4,35637
	Equal variances not assumed			1,733	16,968	,101	2,00000	1,15380	-,43465	4,43465
Interleukin Pre	Equal variances assumed	1,064	,311	,218	30	,829	,02455	,11267	-,20555	,25465
	Equal variances not assumed			,218	18,325	,830	,02455	,11267	-,21186	,26096

Interleukin Post	Equal variances assumed	,172	,681	-1,032	30	,310	-,02631	,02550	-,07839	,02577
	Equal variances not assumed			-1,032	29,991	,310	-,02631	,02550	-,07839	,02577
Penurunan Interleukin	Equal variances assumed	,963	,334	,472	30	,641	,05086	,10784	-,16937	,27110
	Equal variances not assumed			,472	18,333	,643	,05086	,10784	-,17540	,27713

Crosstabs

Case Processing Summary

	Cases					
	Valid		Missing		Total	
	N	Percent	N	Percent	N	Percent
Jenis Kelamin * Terapi	32	100,0%	0	,0%	32	100,0%
Agama * Terapi	32	100,0%	0	,0%	32	100,0%
Pendidikan * Terapi	32	100,0%	0	,0%	32	100,0%
Bekerja * Terapi	32	100,0%	0	,0%	32	100,0%
Status Menikah * Terapi	32	100,0%	0	,0%	32	100,0%
Medis Umum * Terapi	32	100,0%	0	,0%	32	100,0%
Body Mass Index * Terapi	32	100,0%	0	,0%	32	100,0%
Kepatuhan Minum Obat * Terapi	32	100,0%	0	,0%	32	100,0%
Dukungan Keluarga * Terapi	32	100,0%	0	,0%	32	100,0%
R.GG Mental * Terapi	32	100,0%	0	,0%	32	100,0%

Jenis Kelamin * Terapi

Crosstab

			Terapi		Total
			Clozapin	Risperidon	
Jenis Kelamin	Laki-laki	Count	15	14	29
		% of Total	46,9%	43,8%	90,6%
	Perempuan	Count	1	2	3
		% of Total	3,1%	6,3%	9,4%
Total		Count	16	16	32
		% of Total	50,0%	50,0%	100,0%

Chi-Square Tests

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)
Pearson Chi-Square	,368 ^b	1	,544	1,000	,500
Continuity Correction ^a	,000	1	1,000		
Likelihood Ratio	,374	1	,541		
Fisher's Exact Test					
Linear-by-Linear Association	,356	1	,551		
N of Valid Cases	32				

a. Computed only for a 2x2 table

b. 2 cells (50,0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 1,50.

Agama * Terapi

Crosstab

			Terapi		Total
			Clozapin	Risperidon	
Agama	Islam	Count	16	15	31
		% of Total	50,0%	46,9%	96,9%
	Katholik	Count	0	1	1
		% of Total	,0%	3,1%	3,1%
Total		Count	16	16	32
		% of Total	50,0%	50,0%	100,0%

Chi-Square Tests

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)
Pearson Chi-Square	1,032 ^b	1	,310	1,000	,500
Continuity Correction ^a	,000	1	1,000		
Likelihood Ratio	1,419	1	,234		
Fisher's Exact Test					
Linear-by-Linear Association	1,000	1	,317		
N of Valid Cases	32				

a. Computed only for a 2x2 table

b. 2 cells (50,0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is ,50.

Pendidikan * Terapi

Crosstab

Count

		Terapi		Total
		Clozapin	Risperidon	
Pendidikan	Sekolah	16	14	30
	Tidak Sekolah	0	2	2
Total		16	16	32

Chi-Square Tests

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)
Pearson Chi-Square	2,133 ^b	1	,144	,484	,242
Continuity Correction ^a	,533	1	,465		
Likelihood Ratio	2,906	1	,088		
Fisher's Exact Test					
Linear-by-Linear Association	2,067	1	,151		
N of Valid Cases	32				

a. Computed only for a 2x2 table

b. 2 cells (50,0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 1,00.

Symmetric Measures

		Value	Asymp. Std. Error ^a	Approx. T ^b	Approx. Sig.
Nominal by Nominal	Contingency Coefficient	,250			,144
Interval by Interval	Pearson's R	,258	,094	1,464	,154 ^c
Ordinal by Ordinal	Spearman Correlation	,258	,094	1,464	,154 ^c
N of Valid Cases		32			

a. Not assuming the null hypothesis.

b. Using the asymptotic standard error assuming the null hypothesis.

c. Based on normal approximation.

Bekerja * Terapi

Crosstab

			Terapi		Total
			Clozapin	Risperidon	
Bekerja	Bekerja	Count	0	2	2
		% of Total	,0%	6,3%	6,3%
	Tidak Bekerja	Count	16	14	30
		% of Total	50,0%	43,8%	93,8%
Total	Count	16	16	32	
	% of Total	50,0%	50,0%	100,0%	

Chi-Square Tests

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)
Pearson Chi-Square	2,133 ^b	1	,144	,484	,242
Continuity Correction ^a	,533	1	,465		
Likelihood Ratio	2,906	1	,088		
Fisher's Exact Test					
Linear-by-Linear Association	2,067	1	,151		
N of Valid Cases	32				

a. Computed only for a 2x2 table

b. 2 cells (50,0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 1,00.

Status Menikah * Terapi

Crosstab

			Terapi		Total
			Clozapin	Risperidon	
Status Menikah	Menikah	Count	3	3	6
		% of Total	9,4%	9,4%	18,8%
	Tidak Menikah	Count	13	13	26
		% of Total	40,6%	40,6%	81,3%
Total		Count	16	16	32
		% of Total	50.0%	50.0%	100.0%

Chi-Square Tests

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)
Pearson Chi-Square	,000 ^b	1	1,000	1,000	,673
Continuity Correction ^a	,000	1	1,000		
Likelihood Ratio	,000	1	1,000		
Fisher's Exact Test					
Linear-by-Linear Association	,000	1	1,000		
N of Valid Cases	32				

a. Computed only for a 2x2 table

b. 2 cells (50,0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 3,00.

Medis Umum * Terapi

Crosstab

			Terapi		Total
			Clozapin	Risperidon	
Medis Umum	Tidak	Count	16	16	32
		% of Total	50,0%	50,0%	100,0%
Total	Count		16	16	32
	% of Total		50,0%	50,0%	100,0%

Chi-Square Tests

	Value
Pearson Chi-Square	. ^a
N of Valid Cases	32

a. No statistics are computed because Medis Umum is a constant.

Body Mass Index * Terapi

Crosstab

Count		Terapi		Total
		Clozapin	Risperidon	
Body Mass Index	Normal	16	14	30
	Tidak Normal	0	2	2
Total		16	16	32

Chi-Square Tests

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)
Pearson Chi-Square	2,133 ^b	1	,144	,484	,242
Continuity Correction ^a	,533	1	,465		
Likelihood Ratio	2,906	1	,088		
Fisher's Exact Test					
Linear-by-Linear Association	2,067	1	,151		
N of Valid Cases	32				

a. Computed only for a 2x2 table

b. 2 cells (50,0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 1,00.

Symmetric Measures

		Value	Asymp. Std. Error ^a	Approx. T ^b	Approx. Sig.
Nominal by Nominal	Contingency Coefficient	,250			,144
Interval by Interval	Pearson's R	,258	,094	1,464	,154 ^c
Ordinal by Ordinal	Spearman Correlation	,258	,094	1,464	,154 ^c
N of Valid Cases		32			

a. Not assuming the null hypothesis.

b. Using the asymptotic standard error assuming the null hypothesis.

c. Based on normal approximation.

Kepatuhan Minum Obat * Terapi

Crosstab

			Terapi		Total
			Clozapin	Risperidon	
Kepatuhan Minum Obat	Tidak	Count	16	16	32
		% of Total	50,0%	50,0%	100,0%
Total		Count	16	16	32
		% of Total	50,0%	50,0%	100,0%

Chi-Square Tests

	Value
Pearson Chi-Square	. ^a
N of Valid Cases	32

a. No statistics are computed because Kepatuhan Minum Obat is a constant.

Dukungan Keluarga * Terapi

Crosstab

			Terapi		Total
			Clozapin	Risperidon	
Dukungan Keluarga	Ada	Count	1	6	7
		% of Total	3,1%	18,8%	21,9%
	Tidak	Count	15	10	25
		% of Total	46,9%	31,3%	78,1%
Total		Count	16	16	32
		% of Total	50,0%	50,0%	100,0%

Chi-Square Tests

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)
Pearson Chi-Square	4,571 ^b	1	,033	,083	,041
Continuity Correction ^a	2,926	1	,087		
Likelihood Ratio	4,969	1	,026		
Fisher's Exact Test					
Linear-by-Linear Association	4,429	1	,035		
N of Valid Cases	32				

a. Computed only for a 2x2 table

b. 2 cells (50,0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 3,50.

Kategori Diagnosis * Terapi

Crosstab

Count		Terapi		Total
		Clozapin	Risperidon	
Kategori Diagnosis	Skizofrenia Paranoid	7	2	9
	Skizofrenia Non Paranoid	9	14	23
Total		16	16	32

Chi-Square Tests

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)
Pearson Chi-Square	3,865 ^b	1	,049	,113	,057
Continuity Correction ^a	2,473	1	,116		
Likelihood Ratio	4,038	1	,044		
Fisher's Exact Test					
Linear-by-Linear Association	3,744	1	,053		
N of Valid Cases	32				

a. Computed only for a 2x2 table

b. 2 cells (50,0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 4,50.

Symmetric Measures

		Value	Asymp. Std. Error ^a	Approx. T ^b	Approx. Sig.
Nominal by Nominal	Contingency Coefficient	,328			,049
Interval by Interval	Pearson's R	,348	,157	2,030	,051 ^c
Ordinal by Ordinal	Spearman Correlation	,348	,157	2,030	,051 ^c
N of Valid Cases		32			

a. Not assuming the null hypothesis.

b. Using the asymptotic standard error assuming the null hypothesis.

c. Based on normal approximation.

Riwayat Gangguan Mental pada Keluarga * Terapi

Crosstab

			Terapi		Total
			Clozapin	Risperidon	
R.GG Mental	Ada	Count	11	13	24
		% of Total	34,4%	40,6%	75,0%
	Tidak	Count	5	3	8
		% of Total	15,6%	9,4%	25,0%
Total		Count	16	16	32
		% of Total	50,0%	50,0%	100,0%

NPar Tests

Mann-Whitney Test

Ranks

	Terapi	N	Mean Rank	Sum of Ranks
Penurunan Interleukin	Clozapin	16	15,84	253,50
	Risperidon	16	17,16	274,50
	Total	32		
Interleukin Pre	Clozapin	16	14,00	224,00
	Risperidon	16	19,00	304,00
	Total	32		
Interleukin Post	Clozapin	16	14,97	239,50
	Risperidon	16	18,03	288,50
	Total	32		

Test Statistics^b

	Penurunan Interleukin	Interleukin Pre	Interleukin Post
Mann-Whitney U	117,500	88,000	103,500
Wilcoxon W	253,500	224,000	239,500
Z	-,410	-1,656	-,979
Asymp. Sig. (2-tailed)	,682	,098	,328
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	,696 ^a	,138 ^a	,361 ^a

a. Not corrected for ties.

b. Grouping Variable: Terapi

Mann-Whitney Test

Ranks

	Waktu	N	Mean Rank	Sum of Ranks
P	Pre	32	48,50	1552,00
	Post	32	16,50	528,00
	Total	64		
N	Pre	32	48,20	1542,50
	Post	32	16,80	537,50
	Total	64		
G	Pre	32	48,44	1550,00
	Post	32	16,56	530,00
	Total	64		
S	Pre	32	48,48	1551,50
	Post	32	16,52	528,50
	Total	64		
IL2	Pre	32	37,88	1212,00
	Post	32	27,13	868,00
	Total	64		

Test Statistics^a

	P	N	G	S	IL2
Mann-Whitney U	,000	9,500	2,000	,500	340,000
Wilcoxon W	528,000	537,500	530,000	528,500	868,000
Z	-6,948	-6,769	-6,895	-7,286	-2,485
Asymp. Sig. (2-tailed)	,000	,000	,000	,000	,013

a. Grouping Variable: Waktu

Clozapin

Mann-Whitney Test

Ranks

	Waktu	N	Mean Rank	Sum of Ranks
P	Pre	16	24,50	392,00
	Post	16	8,50	136,00
	Total	32		
N	Pre	16	24,06	385,00
	Post	16	8,94	143,00
	Total	32		
G	Pre	16	24,44	391,00
	Post	16	8,56	137,00
	Total	32		
S	Pre	16	24,50	392,00
	Post	16	8,50	136,00
	Total	32		
IL2	Pre	16	18,97	303,50
	Post	16	14,03	224,50
	Total	32		

Test Statistics^b

	P	N	G	S	IL2
Mann-Whitney U	,000	7,000	1,000	,000	88,500
Wilcoxon W	136,000	143,000	137,000	136,000	224,500
Z	-4,856	-4,575	-4,813	-5,106	-1,653
Asymp. Sig. (2-tailed)	,000	,000	,000	,000	,098
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	,000 ^a	,000 ^a	,000 ^a	,000 ^a	,138 ^a

a. Not corrected for ties.

b. Grouping Variable: Waktu

Risperidon

Mann-Whitney Test

Ranks

	Waktu	N	Mean Rank	Sum of Ranks
P	Pre	16	24,50	392,00
	Post	16	8,50	136,00
	Total	32		
N	Pre	16	24,50	392,00
	Post	16	8,50	136,00
	Total	32		
G	Pre	16	24,50	392,00
	Post	16	8,50	136,00
	Total	32		
S	Pre	16	24,50	392,00
	Post	16	8,50	136,00
	Total	32		
IL2	Pre	16	19,59	313,50
	Post	16	13,41	214,50
	Total	32		

Test Statistics^b

	P	N	G	S	IL2
Mann-Whitney U	,000	,000	,000	,000	78,500
Wilcoxon W	136,000	136,000	136,000	136,000	214,500
Z	-4,905	-4,844	-4,867	-5,168	-1,975
Asymp. Sig. (2-tailed)	,000	,000	,000	,000	,048
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	,000 ^a	,000 ^a	,000 ^a	,000 ^a	,061 ^a

a. Not corrected for ties.

b. Grouping Variable: Waktu

Correlations

Correlations

		Penurunan Interleukin	Penurunan Skor PANSS P	Penurunan Skor PANSS N	Penurunan Skor PANSS G	Penurunan Skor PANSS S
Penurunan Interleukin	Pearson Correlation	1	,017	-,082	,127	,157
	Sig. (2-tailed)		,927	,655	,488	,390
	N	32	32	32	32	32
Penurunan Skor PANSS P	Pearson Correlation	,017	1	,217	,466**	,780**
	Sig. (2-tailed)	,927		,232	,007	,000
	N	32	32	32	32	32
Penurunan Skor PANSS N	Pearson Correlation	-,082	,217	1	,678**	,411*
	Sig. (2-tailed)	,655	,232		,000	,019
	N	32	32	32	32	32
Penurunan Skor PANSS G	Pearson Correlation	,127	,466**	,678**	1	,630**
	Sig. (2-tailed)	,488	,007	,000		,000
	N	32	32	32	32	32
Penurunan Skor PANSS S	Pearson Correlation	,157	,780**	,411*	,630**	1
	Sig. (2-tailed)	,390	,000	,019	,000	
	N	32	32	32	32	32

**. Correlation is significant at the 0.01 level (2-tailed).

*. Correlation is significant at the 0.05 level (2-tailed).

Correlations

Correlations

		Penurunan Interleukin	Selisih Skor Panss Pre - Post
Penurunan Interleukin	Pearson Correlation	1	,069
	Sig. (2-tailed)		,709
	N	32	32
Selisih Skor Panss Pre - Post	Pearson Correlation	,069	1
	Sig. (2-tailed)	,709	
	N	32	32

Lampiran 10. HASIL ANALISIS MULTIVARIAT

Regression

Model Summary^h

Model	R	R Square	Adjusted R Square	Std. Error of the Estimate	Durbin-Watson
1	,786 ^a	,617	,406	,23202	2,203
2	,785 ^b	,617	,434	,22654	
3	,781 ^c	,611	,451	,22306	
4	,776 ^d	,602	,463	,22066	
5	,765 ^e	,585	,463	,22061	
6	,748 ^f	,559	,453	,22272	
7	,733 ^g	,538	,449	,22354	

- a. Predictors: (Constant), Relaps, Jenis Kelamin, Penurunan Skor PANSS N, R.GG Mental, Merokok per hari, Umur Pasien, Dukungan Keluarga, Penurunan Skor PANSS P, Usia Awal Sakit, Penurunan Skor PANSS G, Penurunan Skor PANSS S
- b. Predictors: (Constant), Relaps, Jenis Kelamin, Penurunan Skor PANSS N, R.GG Mental, Merokok per hari, Umur Pasien, Dukungan Keluarga, Usia Awal Sakit, Penurunan Skor PANSS G, Penurunan Skor PANSS S
- c. Predictors: (Constant), Relaps, Jenis Kelamin, Penurunan Skor PANSS N, R.GG Mental, Merokok per hari, Umur Pasien, Dukungan Keluarga, Penurunan Skor PANSS G, Penurunan Skor PANSS S
- d. Predictors: (Constant), Relaps, Jenis Kelamin, Penurunan Skor PANSS N, R.GG Mental, Umur Pasien, Dukungan Keluarga, Penurunan Skor PANSS G, Penurunan Skor PANSS S
- e. Predictors: (Constant), Relaps, Jenis Kelamin, Penurunan Skor PANSS N, R.GG Mental, Dukungan Keluarga, Penurunan Skor PANSS G, Penurunan Skor PANSS S
- f. Predictors: (Constant), Relaps, Jenis Kelamin, Penurunan Skor PANSS N, R.GG Mental, Dukungan Keluarga, Penurunan Skor PANSS G
- g. Predictors: (Constant), Relaps, Jenis Kelamin, Penurunan Skor PANSS N, R.GG Mental, Penurunan Skor PANSS G
- h. Dependent Variable: Penurunan Interleukin

ANOVA^h

Model		Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
1	Regression	1,735	11	,158	2,930	,018 ^a
	Residual	1,077	20	,054		
	Total	2,812	31			
2	Regression	1,734	10	,173	3,379	,009 ^b
	Residual	1,078	21	,051		
	Total	2,812	31			
3	Regression	1,717	9	,191	3,834	,005 ^c
	Residual	1,095	22	,050		
	Total	2,812	31			
4	Regression	1,692	8	,211	4,344	,003 ^d
	Residual	1,120	23	,049		
	Total	2,812	31			
5	Regression	1,644	7	,235	4,825	,002 ^e
	Residual	1,168	24	,049		
	Total	2,812	31			
6	Regression	1,572	6	,262	5,281	,001 ^f
	Residual	1,240	25	,050		
	Total	2,812	31			
7	Regression	1,512	5	,302	6,053	,001 ^g
	Residual	1,299	26	,050		
	Total	2,812	31			

- a. Predictors: (Constant), Relaps, Jenis Kelamin, Penurunan Skor PANSS N, R.GG Mental, Merokok per hari, Umur Pasien, Dukungan Keluarga, Penurunan Skor PANSS P, Usia Awal Sakit, Penurunan Skor PANSS G, Penurunan Skor PANSS S
- b. Predictors: (Constant), Relaps, Jenis Kelamin, Penurunan Skor PANSS N, R.GG Mental, Merokok per hari, Umur Pasien, Dukungan Keluarga, Usia Awal Sakit, Penurunan Skor PANSS G, Penurunan Skor PANSS S
- c. Predictors: (Constant), Relaps, Jenis Kelamin, Penurunan Skor PANSS N, R.GG Mental, Merokok per hari, Umur Pasien, Dukungan Keluarga, Penurunan Skor PANSS G, Penurunan Skor PANSS S
- d. Predictors: (Constant), Relaps, Jenis Kelamin, Penurunan Skor PANSS N, R.GG Mental, Umur Pasien, Dukungan Keluarga, Penurunan Skor PANSS G, Penurunan Skor PANSS S
- e. Predictors: (Constant), Relaps, Jenis Kelamin, Penurunan Skor PANSS N, R.GG Mental, Dukungan Keluarga, Penurunan Skor PANSS G, Penurunan Skor PANSS S
- f. Predictors: (Constant), Relaps, Jenis Kelamin, Penurunan Skor PANSS N, R.GG Mental, Dukungan Keluarga, Penurunan Skor PANSS G
- g. Predictors: (Constant), Relaps, Jenis Kelamin, Penurunan Skor PANSS N, R.GG Mental, Penurunan Skor PANSS G
- h. Dependent Variable: Penurunan Interleukin

Coefficients^a

Model		Unstandardized Coefficients		Standardized Coefficients	t	Sig.	Collinearity Statistics	
		B	Std. Error	Beta			Tolerance	VIF
1	(Constant)	-1,081	,552		-1,960	,064		
	Umur Pasien	,007	,007	,183	,984	,337	,554	1,805
	Jenis Kelamin	,740	,188	,727	3,939	,001	,562	1,781
	Penurunan Skor PANSS P	-,001	,009	-,034	-,137	,892	,310	3,225
	Penurunan Skor PANSS N	-,010	,007	-,298	-1,325	,200	,378	2,646
	Penurunan Skor PANSS G	,005	,005	,265	1,089	,289	,323	3,096
	Penurunan Skor PANSS S	,022	,017	,340	1,301	,208	,280	3,572
	Usia Awal Sakit	-,006	,010	-,104	-,565	,578	,568	1,760
	Dukungan Keluarga	,145	,131	,202	1,111	,280	,577	1,734
	R.GG Mental	-,293	,113	-,427	-2,582	,018	,699	1,431
	Merokok per hari	,004	,007	,101	,601	,555	,682	1,466
	Relaps	,018	,015	,202	1,168	,257	,642	1,558
2	(Constant)	-1,115	,484		-2,304	,032		
	Umur Pasien	,007	,007	,188	1,053	,304	,575	1,741
	Jenis Kelamin	,747	,175	,735	4,271	,000	,617	1,622
	Penurunan Skor PANSS N	-,010	,007	-,290	-1,367	,186	,405	2,470
	Penurunan Skor PANSS G	,005	,004	,260	1,107	,281	,332	3,012
	Penurunan Skor PANSS S	,021	,013	,318	1,576	,130	,447	2,236
	Usia Awal Sakit	-,006	,010	-,103	-,575	,572	,569	1,758
	Dukungan Keluarga	,148	,125	,207	1,183	,250	,596	1,677
	R.GG Mental	-,296	,108	-,432	-2,733	,012	,730	1,369
	Merokok per hari	,004	,007	,101	,621	,541	,683	1,464
	Relaps	,018	,015	,197	1,191	,247	,666	1,501
3	(Constant)	-1,211	,446		-2,713	,013		
	Umur Pasien	,006	,006	,146	,912	,372	,687	1,455
	Jenis Kelamin	,770	,168	,758	4,596	,000	,651	1,536
	Penurunan Skor PANSS N	-,010	,007	-,303	-1,454	,160	,409	2,445
	Penurunan Skor PANSS G	,005	,004	,283	1,244	,227	,342	2,922
	Penurunan Skor PANSS S	,020	,013	,312	1,572	,130	,448	2,230
	Dukungan Keluarga	,124	,116	,173	1,067	,298	,674	1,483
	R.GG Mental	-,278	,102	-,407	-2,721	,012	,792	1,263
	Merokok per hari	,005	,007	,114	,712	,484	,695	1,439
	Relaps	,021	,013	,236	1,589	,126	,801	1,248
4	(Constant)	-1,187	,440		-2,696	,013		
	Umur Pasien	,006	,006	,157	,995	,330	,693	1,442
	Jenis Kelamin	,729	,155	,717	4,689	,000	,741	1,349
	Penurunan Skor PANSS N	-,009	,007	-,256	-1,311	,203	,453	2,209
	Penurunan Skor PANSS G	,005	,004	,274	1,220	,235	,343	2,913
	Penurunan Skor PANSS S	,018	,013	,282	1,468	,156	,470	2,126
	Dukungan Keluarga	,144	,111	,201	1,297	,207	,718	1,392
	R.GG Mental	-,265	,100	-,387	-2,664	,014	,819	1,221
	Relaps	,019	,013	,218	1,503	,146	,827	1,209
5	(Constant)	-,925	,353		-2,623	,015		
	Jenis Kelamin	,744	,155	,731	4,809	,000	,748	1,337
	Penurunan Skor PANSS N	-,010	,006	-,307	-1,630	,116	,486	2,057
	Penurunan Skor PANSS G	,006	,004	,290	1,294	,208	,345	2,898
	Penurunan Skor PANSS S	,015	,012	,221	1,217	,236	,523	1,914
	Dukungan Keluarga	,136	,111	,189	1,224	,233	,723	1,384
	R.GG Mental	-,257	,099	-,376	-2,594	,016	,824	1,213
	Relaps	,021	,013	,239	1,667	,109	,845	1,183
6	(Constant)	-,839	,349		-2,404	,024		
	Jenis Kelamin	,711	,154	,699	4,624	,000	,772	1,296
	Penurunan Skor PANSS N	-,011	,006	-,319	-1,674	,107	,487	2,052
	Penurunan Skor PANSS G	,008	,004	,445	2,389	,025	,509	1,964
	Dukungan Keluarga	,122	,111	,170	1,092	,285	,731	1,369
	R.GG Mental	-,226	,097	-,330	-2,334	,028	,885	1,130
	Relaps	,025	,013	,282	2,012	,055	,900	1,111
7	(Constant)	-,552	,231		-2,391	,024		
	Jenis Kelamin	,650	,144	,639	4,522	,000	,891	1,123
	Penurunan Skor PANSS N	-,013	,006	-,382	-2,098	,046	,537	1,863
	Penurunan Skor PANSS G	,009	,004	,474	2,562	,017	,520	1,923
	R.GG Mental	-,222	,097	-,325	-2,295	,030	,886	1,129
	Relaps	,029	,012	,323	2,389	,024	,972	1,029

a. Dependent Variable: Penurunan Interleukin

Residuals Statistics^a

	Minimum	Maximum	Mean	Std. Deviation	N
Predicted Value	-,1914	1,0347	,1176	,22088	32
Residual	-,43240	,62228	,00000	,20472	32
Std. Predicted Value	-1,399	4,152	,000	1,000	32
Std. Residual	-1,934	2,784	,000	,916	32

a. Dependent Variable: Penurunan Interleukin